

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde
Prometax 3,0 mg kapsułki twarde
Prometax 4,5 mg kapsułki twarde
Prometax 6,0 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 3,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 6,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde

Proszek prawie biały do jasnożółtego, w kapsułce z żółtym wieczkiem i żółtą częścią dolną, z czerwonym nadrukiem „ENA 713 1,5 mg” na części dolnej.

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde

Proszek prawie biały do jasnożółtego, w kapsułce z pomarańczowym wieczkiem i pomarańczową częścią dolną, z czerwonym nadrukiem „ENA 713 3 mg” na części dolnej.

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde

Proszek prawie biały do jasnożółtego, w kapsułce z czerwonym wieczkiem i czerwoną częścią dolną, z białym nadrukiem „ENA 713 4,5 mg” na części dolnej.

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde

Proszek prawie biały do jasnożółtego, w kapsułce z czerwonym wieczkiem i pomarańczową częścią dolną, z czerwonym nadrukiem „ENA 713 6 mg” na części dolnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułkę należy połykać w całości.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednakże kapsułki Prometax mogą być stosowane w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklejenia plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki alergicznego zapalenia skóry (rozszianego) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie produktu leczniczego Prometax (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów wiązały się z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie zdarzenia występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub po podaniu dużych dawek rywastygminy.

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzanym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub z wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostreniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Prometax w tej populacji pacjentów, konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciaża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse reactions*) należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otepieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Prometax.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Bardzo często	Brak łaknienia
Często	Zmniejszony apetyt
Nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Koszmary senne
Często	Pobudzenie
Często	Splątanie
Często	Lęk
Niezbyt często	Bezsenna
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Nieznana	Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Bóle głowy
Często	Senność
Często	Drżenie
Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Rzadko	Dławica piersiowa
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i dyspepsja
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Rzadko	Wysypka
Nieznana	Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsziane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie, astenia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego Prometax system transdermalny następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka, zmniejszony apetyt, nietrzymanie moczu (często), nadaktywność psychoruchowa (niezbyt często), rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne

zapalenie skóry (nieznana).

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych produktem leczniczym Prometax kapsułki.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Nieznana	Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Choroba Parkinsona (nasilenie)
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Sztywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i niestrawność
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Nieznana	Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Następujące dodatkowe działanie niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych produktem leczniczym Prometax system transdermalny:

pobudzenie (często).

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Prometax u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia.

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholinoesterazy, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wieloośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
Kryterium oceny odpowiedzi	Rywastygmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo

Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 ¹			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹			0,007 ²
Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 ¹			nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹			<0,001 ²

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. *Retrieved Drop Outs*): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 ¹			2,09 ¹
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹			0,015 ¹
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)

Średnie wartości wyjściowe $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Prometax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36% $\pm$ 13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ¹⁴C, wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalano się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości C_{max} i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości C_{max} i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/słuzówki wywołane przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z podstawą z przezroczystego PVC z niebieską przykrywającą folią z 14 kapsułkami. Każde pudełko zawiera 28, 56 lub 112 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde

EU/1/98/092/010-12

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 grudnia 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maja 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 2 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 2 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każde 3 ml roztworu doustnego zawierają 3 mg benzoesu sodu (E211).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby odpowiedzialnej za regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę w postaci roztworu doustnego należy przyjmować dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Przepisaną ilość roztworu należy nabrać z butelki za pomocą załączonej strzykawki dozującej. Roztwór doustny rywastygminy może być przyjmowany bezpośrednio ze strzykawki. Roztwór doustny rywastygminy oraz rywastygmina w kapsułkach mogą być stosowane wymiennie w równych dawkach.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie optymalnej dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez pacjenta, po co najmniej dwóch tygodniach leczenia można zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększanie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utrata apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia) u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, występujące podczas leczenia, mogą ustąpić w przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawka dobową powinna zostać czasowo zmniejszona do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki, lub należy przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka terapeutyczna to 3 do 6 mg dwa razy na dobę; w celu uzyskania maksymalnego działania terapeutycznego, pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując produkt leczniczy w największej, dobrze tolerowanej dawce. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie poddawać ponownej ocenie działanie terapeutyczne rywastygminy, szczególnie u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać leczenie, stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Ustalenie optymalnej dawki powinno wówczas odbywać się tak, jak opisano powyżej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednakże roztwór doustny Prometax może być stosowany w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowiać podawanie produktu leczniczego stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepiania plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepiania plastra rozprzestrzenią się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki alergicznego zapalenia skóry (rozszianego) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: Działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona) były obserwowane krótko po zwiększeniu dawki. Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W pozostałych przypadkach przerywano podawanie produktu leczniczego Prometax (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą, należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku nasilonych wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą musi być dostosowana właściwa dawka, jak jest zalecane w punkcie 4.2. Niektóre przypadki nasilonych wymiotów wiązały się z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Takie zdarzenia występowały zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub po podaniu dużych dawek rywastygminy.

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzanym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rywastygminę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzenia pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

Podobnie, jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskinezy, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego zwiększania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Prometax w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jednym ze składników produktu leczniczego Prometax roztwór doustny jest benzoesan sodu (E211). Kwas benzoesowy wykazuje słabe działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie, o działaniu analogicznym do sukcynylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy tak samo dzieje się u ludzi. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse reactions*) należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych produktem leczniczym Prometax.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Brak łaknienia
Często	Zmniejszony apetyt
Nieznana	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Koszmary senne
Często	Pobudzenie
Często	Splątanie
Często	Lęk
Niezbyt często	Bezsenna
Niezbyt często	Depresja
Bardzo rzadko	Omamy
Nieznana	Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy
Często	Bóle głowy
Często	Senność
Często	Drżenie

Niezbyt często	Omdlenie
Rzadko	Drgawki
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe (w tym pogorszenie stanu u pacjentów z chorobą Parkinsona)
Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Rzadko	Dławica piersiowa
Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia)
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Bardzo często	Biegunka
Często	Bóle brzucha i dyspepsja
Rzadko	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Bardzo rzadko	Krwawienie z przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Nieznana	Niektóre przypadki nasilonych wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Rzadko	Wysypka
Nieznana	Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie, astenia
Często	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Upadek
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego Prometax system transdermalny następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka, zmniejszony apetyt, nietrzymanie moczu (często), nadaktywność psychoruchowa (niezbyt często), rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (nieznana).

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych produktem leczniczym Prometax kapsułki.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszone łaknienie
Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Często	Lęk
Często	Niepokój
Często	Omamy wzrokowe
Często	Depresja
Nieznana	Agresja

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie
Często	Zawroty głowy
Często	Senność
Często	Ból głowy
Często	Choroba Parkinsona (nasilenie)
Często	Spowolnienie ruchowe
Często	Dyskineza
Często	Hipokineza
Często	Szttywność typu „koła zębatego”
Niezbyt często	Dystonia
Nieznana	Pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Niezbyt często	Migotanie przedsionków
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy
Nieznana	Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Bardzo często	Wymioty
Często	Biegunka
Często	Ból brzucha i niestrawność
Często	Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie
Nieznana	Alergiczne zapalenie skóry (rozsiane)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Upadek
Często	Zmęczenie i astenia
Często	Zaburzenia chodu
Często	Chód parkinsonowski

Następujące dodatkowe działanie niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych produktem leczniczym Prometax system transdermalny: pobudzenie (często).

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Prometax u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)

Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drżenie mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania, mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania, nadciśnienia, omamów lub złego samopoczucia.

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinoesterazy, kod ATC: N06DA03.

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholino, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, za pomocą których oceniano wyniki, w regularnych odstępach czasu, w trakcie 6-miesięcznego leczenia. W tym: skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. *Clinician Interview Based Impression of Change-Plus*, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. *Progressive Deterioration Scale*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*) mieścił się w przedziale 10–24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane w dwóch (z trzech) wieloośrodkowych, 26-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego przedstawiono w Tabeli 4, poniżej. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta, zdefiniowano *a priori* jako: poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 4 punkty wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali CIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali CIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6–12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
Kryterium oceny odpowiedzi	Rywastygmina 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: poprawa stanu klinicznego	29***	18	32***	19
PDS: poprawa stanu klinicznego o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

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

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10–24. Skuteczność rywastygminy oceniano za pomocą dwóch niezależnych skal, a oceny dokonywano w regularnych odstępach w 6-miesięcznym okresie leczenia. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change*).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tygodniach ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 ¹		nd	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnie wartości wyjściowe ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	nd	nd
Średnia zmiana po	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5

24 tygodniach $\pm$ SD		
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 ¹	nd
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹	<0,001 ²

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. *Intent-To-Treat*): wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. *Retrieved Drop Outs*): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

Mimo iż skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz Tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Populacja ITT + RDO	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Średnie wartości wyjściowe $\pm$ SD	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Średnia zmiana po 24 tygodniach $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,27 ¹		2,09 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Populacja ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnie wartości wyjściowe $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Średnia zmiana po 24 tygodniach $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	4,73 ¹		2,14 ¹	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego

Prometax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36%±13%. Podanie roztworu doustnego rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 74 min, zmniejsza wartość C_{max} o 43% i zwiększa wartość AUC o około 9%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8–2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny) głównie w reakcji hydrolizy, przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Powstały w ten sposób metabolit wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają jedynie niewielką rolę w procesie metabolizmu rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/godz. po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono nie zmienionej rywastygminy. Wydalanie metabolitów z moczem jest główną drogą eliminacji. Po podaniu rywastygminy, znakowanej izotopem ^{14}C , wydalanie z moczem jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Z kałem wydalana się mniej niż 1% podanej dawki. Nie stwierdzono, aby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodziło do kumulacji rywastygminy lub jej głównego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie $C_{\max}$ rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych, wartości $C_{\max}$ i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe; jednakże, wartości $C_{\max}$ i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykonane na szczurach, myszach i psach wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach po podaniu doustnym u samców i samic szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/słuzówki wywołane przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E211)
Kwas cytrynowy
Sodu cytrynian
Żółcień chinolinowa WS barwnik (E 104)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Prometax roztwór doustny należy zużyć w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w pozycji pionowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko, z korkiem zaopatrzonym w rurkę głęboko zanurzoną w butelce. 50 ml lub 120 ml w butelce. Roztwór doustny pakowany jest ze strzykawką dozującą, umieszczoną w plastikowym pojemniku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przepisaną ilość roztworu należy nabrać z butelki za pomocą załączonej strzykawki dozującej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/013

EU/1/98/092/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 grudnia 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maja 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 4,6 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy.

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 9,5 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy.

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny

Z każdego systemu transdermalnego uwalnia się 13,3 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Prometax”, „4.6 mg/24 h” oraz „AMCX”.

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Prometax”, „9.5 mg/24 h” oraz „BHDI”.

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny

Każdy system transdermalny jest cienkim, przezskórnym systemem transdermalnym typu matrycowego, składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy z napisem „Prometax”, „13.3 mg/24 h” oraz „CNFU”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Podobnie, jak w przypadku innych leków, podawanych pacjentom z otępieniem, leczenie rywastygminą można rozpoczynać wyłącznie, jeśli pacjent posiada opiekuna, który może podawać lek i kontrolować przebieg leczenia.

Dawkowanie

System transdermalny	Prędkość uwalniania rywastygminy <i>in vivo</i> na 24 h
Prometax 4,6 mg/24 h	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 h	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 h	13,3 mg

Dawka początkowa

Leczenie rozpoczyna się od stosowania 4,6 mg/24 h.

Dawka podtrzymująca

Po co najmniej czterech tygodniach leczenia i jeśli w opinii lekarza prowadzącego leczenie jest dobrze tolerowane, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, będącej zalecaną skuteczną dawką dobową, której przyjmowanie należy kontynuować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia.

Zwiększenie dawki

9,5 mg/24 h jest zalecaną skuteczną dawką dobową, którą należy stosować tak długo, jak długo u pacjenta są widoczne korzyści z leczenia. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane i tylko po co najmniej sześciu miesiącach leczenia dawkę 9,5 mg/24 h, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24 h u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem funkcji poznawczych (np. gorszym wynikiem badania MMSE) i (lub) pogorszeniem stanu funkcjonalnego (na podstawie oceny lekarza) podczas leczenia zalecaną skuteczną dawką dobową 9,5 mg/24 h (patrz punkt 5.1).

Korzyści kliniczne ze stosowania rywastygminy należy poddawać regularnej ocenie. Przerwanie leczenia należy rozważyć także w sytuacji, gdy nie ma już dowodów świadczących o terapeutycznym działaniu leku, pomimo stosowania optymalnej dawki.

Leczenie należy czasowo przerwać w razie stwierdzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, aż do chwili ich ustąpienia. Można wznowić leczenie tą samą dawką przy użyciu systemu transdermalnego, jeśli przerwa w stosowaniu leku trwała nie dłużej niż trzy dni. W przeciwnym razie należy rozpocząć leczenie od stosowania 4,6 mg/24 h.

Zamiana leczenia kapsułkami lub roztworem doustnym na system transdermalny

Ze względu na porównywalną ekspozycję na działanie rywastygminy po zastosowaniu postaci doustnej i systemów transdermalnych (patrz punkt 5.2), pacjentom leczonym produktem Prometax w postaci kapsułek lub roztworu doustnego można zamienić leczenie na produkt Prometax w postaci systemów transdermalnych według następującego schematu postępowania:

- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 3 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 6 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.
- Pacjentowi przyjmującemu stałą, dobrze tolerowaną dawkę 9 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka doustna 9 mg/dobę nie jest stabilna i dobrze tolerowana, zaleca się zamianę leczenia na system transdermalny w dawce 4,6 mg/24 h.

- Pacjentowi przyjmującemu dawkę 12 mg/dobę rywastygminy w postaci doustnej można zamienić leczenie na system transdermalny w dawce 9,5 mg/24 h.

Po zamianie na dawkę 4,6 mg/24 h rywastygminy w postaci systemu transdermalnego, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej cztery tygodnie leczenia, dawkę 4,6 mg/24 h należy zwiększyć do 9,5 mg/24 h, co stanowi zalecaną skuteczną dawkę leku.

Zaleca się, by pierwszy system transdermalny nalepić w kolejnym dniu po przyjęciu ostatniej dawki doustnej leku.

Szczególne populacje pacjentów

- Dzieci i młodzież: stosowanie produktu leczniczego Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.
- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg: należy zachować szczególną ostrożność zwiększając dawkę leku u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg do wielkości powyżej zalecanej skutecznej dawki 9,5 mg/24 h (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów może wystąpić więcej działań niepożądanych, a prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych może być u nich większe.
- Zaburzenia czynności wątroby: Ze względu na zwiększenie ekspozycji w łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby, co obserwowano po podaniu postaci doustnych, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji. U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Zaburzenia czynności nerek: brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Systemy transdermalne należy przyklejać raz na dobę na czystą, suchą, nieowłosioną i nieuszkodzoną, zdrową skórę górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub klatki piersiowej, w miejscu nie narażonym na otarcie przez obcisnąjącą odzież. Nie zaleca się naklejania systemu transdermalnego na udo lub brzuch ze względu na zmniejszoną dostępność biologiczną rywastygminy obserwowaną po nałożeniu systemu transdermalnego na te miejsca.

Nie należy nalepiać systemu transdermalnego na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub rozciętą. Należy unikać ponownego przyklejania systemu transdermalnego dokładnie w to samo miejsce w okresie 14 dni, aby zminimalizować możliwe ryzyko podrażnienia skóry.

Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku:

- Codziennie, przed nalepieniem nowego plastra należy najpierw usunąć plaster z poprzedniego dnia (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy wymienić na nowy po upływie 24 godzin. Należy stosować tylko jeden plaster na raz (patrz punkt 4.9).
- Plaster należy mocno docisnąć wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund, aż do chwili, gdy brzegi plastra dobrze przylgną do skóry.
- Jeśli plaster odklei się, na resztę dnia należy przykleić nowy plaster, a następnie wymienić go na kolejny następnego dnia o zwykłej porze.
- Plaster można stosować podczas codziennych czynności, w tym także podczas kąpieli i w okresie upałów.
- Nie należy narażać plastra na bezpośrednie, długotrwałe działanie zewnętrznych źródeł promieniowania cieplnego (takich jak nadmierne nasłonecznienie, sauna, solarium).
- Plastra nie należy ciąć na kawałki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną rywastygminę, na inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu podania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, zwłaszcza w przypadku zmiany dawkowania. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy je wznowić stosując 4,6 mg/24 h.

Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu skutkujące przedawkowaniem

Nieprawidłowe użycie tego produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu plastrów Prometax były przyczyną ciężkich działań niepożądanych; niektóre przypadki wymagały hospitalizacji i rzadko prowadziły do śmierci (patrz punkt 4.9). W większości przypadków nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu polegały na nałożeniu nowego plastra bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu wielu plastrów jednocześnie. Należy przekazać pacjentom i ich opiekunom ważne wskazówki dotyczące stosowania leku Prometax w postaci plastrów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia i (lub) po zwiększeniu dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

Utrata masy ciała

Podczas przyjmowania inhibitorów cholinesterazy, w tym rywastygminy, u pacjentów z chorobą Alzheimer'a może dojść do utraty masy ciała. Należy kontrolować masę ciała pacjenta w czasie leczenia produktem Prometax systemy transdermalne.

Bradykardia

W elektrokardiogramie pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

Rywastygmina może powodować bradykardię, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym wcześniej lub stwierdzanym w rodzinie wydłużeniem odstępu QT, lub wyższym ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*; na przykład u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca, ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami, czynnikami predysponującymi do hipokaliemii lub hipomagnezdem bądź jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują wydłużenie odstępu QT i (lub) częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Może być również wymagane monitorowanie kliniczne (EKG) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Inne działania niepożądane

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Prometax systemy transdermalne:

- pacjentom z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy) (patrz punkt 4.8);

- pacjentom z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub pacjentom ze skłonnościami do tych schorzeń, ponieważ rywastygmina może nasilać wydzielanie soku żołądkowego (patrz punkt 4.8);
- pacjentom ze skłonnościami do występowania niedrożności dróg moczowych i napadów drgawkowych, ponieważ leki cholinomimetyczne mogą wywoływać lub nasilać te choroby;
- pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Reakcje skórne w miejscu przyklepienia

Po zastosowaniu plastra z rywastygminą mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu przyklepienia plastra, a ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Te reakcje same w sobie nie wskazują na uczulenie. Jednak stosowanie plastrów z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli reakcje w miejscu przyklepienia plastra rozprzestrzenia się na obszar skóry większy niż rozmiar plastra, jeśli istnieją oznaki wskazujące na większe nasilenie reakcji miejscowej (np. narastający rumień, obrzęk, grudki, pęcherze) i jeśli w ciągu 48 godzin od zdjęcia plastra nie dojdzie do znaczącego złagodzenia objawów. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania plastra wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w wyniku zastosowania plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki alergicznego zapalenia skóry (rozsianego) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórną). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Należy unikać kontaktu leku z oczami podczas posługiwania się produktem Prometax systemy transdermalne (patrz punkt 5.3). Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plastrem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Szczególne populacje pacjentów:

- Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe (patrz punkt 4.2). Należy ostrożnie zwiększać dawkę u tych pacjentów i monitorować ich celem wykrycia działań niepożądanych (np. nadmiernych nudności lub wymiotów), a jeśli takie działania niepożądane wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 4,6 mg/24 h.
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących stopniowego ustalania dawki odpowiednio do indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań z produktem Prometax systemy transdermalne dotyczących interakcji.

Będąc inhibitorem cholinesterazy rywastygmina może nasilać działania leków zwiężających mięśnie o działaniu analogicznym do sukcynylocholino stosowanych podczas znieczulenia. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działania addycyjne, rywastygminy nie należy stosować równocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może wpływać na działanie antycholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutynina, tolterodyna).

Działania addycyjne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) były zgłaszane po zastosowaniu skojarzenia różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) i rywastygminy. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wywierające wpływ na układ sercowo-naczyniowy są związane z największym ryzykiem tych działań, jednak otrzymano również zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, a także innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. leki antyarytmiczne klasy III, antagoniści kanału wapniowego, glikozydy naparstnicy, pilokarpina).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, leczenie skojarzone rywastygminą i produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne, tj. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna IV, halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna, wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rywastygminą w postaci doustnej a digoksyną, warfaryną, diazepamem czy fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W wyniku równoczesnego stosowania rywastygminy w postaci doustnej i digoksyny, nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Jednoczesne podawanie rywastygminy i często przepisywanych produktów leczniczych, takich jak leki zobojętniające, przeciwwymiotne, przeciwcukrzycowe, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, blokery kanału wapniowego, środki o działaniu inotropowym, leki stosowane w leczeniu dusznicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, leki przeciwbólowe, beznodiazepiny i leki przeciwhistaminowe nie było związane ze zmianą kinetyki rywastygminy lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U ciężarnych zwierząt rywastygmina i (lub) jej metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy taka sytuacja zachodzi również u ludzi. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach przed- i pourodzeniowych, przeprowadzonych na szczurach,

zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt, rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo czy rywastygmina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, w związku z tym pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność lub zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Wpływ rywastygminy na płodność ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto, rywastygmina może wywoływać omdlenia lub majaczenia. W konsekwencji rywastygmina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, u pacjentów z otępieniem leczonych rywastygminą, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania plastrów Prometax są reakcje skórne w miejscu nałożenia plastra (zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zaczerwienienie w miejscu nałożenia plastra). Kolejnymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty.

Działania niepożądane w Tabeli 1 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 1 670 pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego, leczonych w ramach randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo i substancją czynną, z produktem Prometax systemy transdermalne przez okres 24-48 tygodni oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Brak apetytu, zmniejszony apetyt
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, depresja, majaczenie, pobudzenie
Niezbyt często	Agresja
Nieznana	Omamy, niepokój ruchowy, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	

Często	Ból głowy, omdlenia, zawroty głowy
Niezbyt często	Nadaktywność psychoruchowa
Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe
Nieznana	Nasilenie choroby Parkinsona, napad padaczkowy, drżenie, senność, pleurothotonus (zespół Piza)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha
Niezbyt często	Wrzód żołądka
Nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby, zwiększone wartości wyników badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Nieznana	Świąd, rumień, pokrzywka, pęcherze, alergiczne zapalenie skóry (rozsiarne)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Reakcje w miejscu nalepiania (np. rumień*, świąd*, obrzęk*, zapalenie skóry, podrażnienie w miejscu nalepiania), stany osłabienia (np. zmęczenie, osłabienie), gorączka, utrata masy ciała
Rzadko	Upadek

*W 24-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów narodowości japońskiej rumień w miejscu naklejenia plastra, obrzęk w miejscu naklejenia plastra i świąd w miejscu naklejenia plastra zgłaszano jako działania „bardzo częste“.

Opis wybranych działań niepożądanych

Gdy w wymienionym wyżej badaniu kontrolowanym placebo stosowano dawki większe niż 13,3 mg/24 h, bezsenność i niewydolność serca obserwowano częściej niż po zastosowaniu 13,3 mg/24 h lub placebo, co sugeruje zależność działania od dawki. Zdarzenia te jednak nie występowały z większą częstością po zastosowaniu systemów transdermalnych 13,3 mg/24 h niż po placebo.

Następujące działania niepożądane były obserwowane wyłącznie po podaniu produktu Prometax w postaci kapsułek lub roztworu doustnego, a nie obserwowano ich w badaniach klinicznych z produktem Prometax systemy transdermalne: złe samopoczucie, splątanie, nasilone pocenie się (często); wrzody dwunastnicy, dławica piersiowa (rzadko); krwotok żołądkowo-jelitowy (bardzo rzadko) oraz pewne przypadki ciężkich wymiotów związane z pęknięciem przełyku (nieznana).

Podrażnienie skóry

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych, reakcje w miejscu naklejenia systemu transdermalnego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia wyniosła $\leq 2,3\%$ u pacjentów leczonych produktem leczniczym Prometax w postaci systemów transdermalnych. Częstość występowania reakcji skórnych w miejscu naklejenia systemu transdermalnego, prowadzących do przerwania leczenia była większa w populacji pacjentów rasy żółtej, wynosząc 4,9% i 8,4% odpowiednio u pacjentów z Chin i Japonii.

W dwóch 24-tygodniowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, reakcje skórne oceniano podczas każdej wizyty, korzystając ze skali podrażnienia skóry. Podrażnienia

skóry występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Prometax systemy transdermalne miały w większości przypadków nasilenie lekkie lub łagodne. Podrażnienia skóry oceniono jako ciężkie u $\leq 2,2\%$ pacjentów uczestniczących w tych badaniach oraz u $\leq 3,7\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Prometax systemy transdermalne w badaniu z udziałem populacji japońskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z przypadkowym przedawkowaniem rywastygminy w postaci doustnej i prawie u wszystkich z tych pacjentów kontynuowano leczenie rywastygminą po 24 godzinach od przedawkowania.

Zgłaszano występowanie toksycznych działań cholinergicznym z objawami muskarynowymi, które obserwuje się po umiarkowanym zatruciu, jak zwężenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia trawienia obejmujące ból brzucha, nudności, wymioty oraz biegunkę, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększoną ilość wydzieliny z oskrzeli, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu i (lub) stolca, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne ślinienie się.

W cięższych przypadkach mogą wystąpić działania nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, drgania pęczkowe mięśni, drgawki i zatrzymanie oddychania mogące powodować zgon.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólów głowy, senności, stanów splątania nadciśnienia tętniczego, omamów lub złego samopoczucia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego Prometax system transdermalny do obrotu i w rzadkich przypadkach w badaniach klinicznych odnotowano przedawkowanie produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego/błédnego podania (zastosowanie kilku plastrów w tym samym czasie).

Postępowanie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 3,4 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne Prometax i nie nakładać kolejnych systemów transdermalnych przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina jest inhibitorem acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawniającym cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne, przez spowalnianie procesu rozkładu acetylocholinoesterazy, uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera, hamowanie przez doustną rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (nie stosowano większych dawek). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą w postaci doustnej, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność produktów Prometax systemu transdermalnego u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wykazano w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu głównym i jego otwartej kontynuacji oraz w 48-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym.

Badanie 24-tygodniowe, kontrolowane placebo

Pacjenci uczestniczący w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali wynik z przedziału 10-20 w badaniu MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*). Skuteczność leku oceniano za pomocą niezależnych, specyficznych narzędzi oceny, stosowanych w regularnych odstępach czasu w czasie 24-tygodniowej fazy leczenia. Do narzędzi tych należała skala ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych), skala ADCS-CGIC (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change*, ogólna całościowa ocena pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta) oraz skala ADCS-ADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living*, dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami). Wyniki uzyskane po 24 tygodniach badania zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

	Prometax systemy transdermalne 9,5 mg/24 h n = 251	Prometax kapsułki 12 mg/dobę n = 256	Placebo n = 282
Populacja ITT-LOCF			
ADAS-Cog	(n=248)	(n=253)	(n=281)

Średnie wartości wyjściowe ± SD	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Wartość p w porównaniu z placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Średni wynik ± SD	(n=248) 3,9 ± 1,20	(n=253) 3,9 ± 1,25	(n=278) 4,2 ± 1,26
Wartość p w porównaniu z placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Średnie wartości wyjściowe ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Średnia zmiana w tygodniu 24 ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Wartość p w porównaniu z placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	

* p≤0,05 w porównaniu z placebo

ITT (ang. *Intent-To-Treat*) wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) ostatnia obserwacja przeniesiona dalej

¹ Na podstawie analizy ANCOVA z grupą terapii i krajem jako czynniki oraz z wartościami wyjściowymi jako współmienną. Ujemne zmiany ADAS-Cog wskazują na poprawę. Dodatnie zmiany ADCS-ADL wskazują na poprawę.

² Na podstawie testu CMH (test van Elteren) ze stratyfikacją według kraju. Wyniki ADCS-CGIC <4 wskazują na poprawę.

Wyniki uzyskane u osób z klinicznie istotną odpowiedzią w 24-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo przedstawiono w Tabeli 3. Klinicznie istotną poprawę zdefiniowano *a priori* jako co najmniej czteropunktową poprawę w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali ADCS-CGIC i brak pogorszenia w skali ADCS-ADL.

Tabela 3

	Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie (%)		
Populacja ITT-LOCF	Prometax systemy transdermalne 9,5 mg/24 h n = 251	Prometax kapsułki 12 mg/dobę n = 256	Placebo n = 282
Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali ADAS-Cog przy braku pogorszenia w skali ADCS-CGIC i ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
Wartość p w porównaniu z placebo	0,037*	0,004*	

*p<0,05 w porównaniu z placebo

Jak wynika z modelu kompartmentowego, po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/24 h, narażenie na lek było podobne do narażenia obserwowanego po podaniu dawki doustnej 12 mg/dobę.

48-tygodniowe badanie kontrolowane porównawczą substancją czynną

U pacjentów biorących udział w badaniu kontrolowanym porównawczą substancją czynną wyjściowy wynik badania MMSE mieścił się w zakresie 10-24. Celem badania było porównanie skuteczności systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/24 h z systemem transdermalnym w dawce 9,5 mg/24 h podczas 48-tygodniowej fazy leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których po wstępnej 24-48-tygodniowej fazie leczenia otwartego systemem transdermalnym w dawce podtrzymującej 9,5 mg/24 h nastąpiło pogorszenie stanu funkcjonalnego i zdolności poznawczych. Pogorszenie stanu funkcjonalnego było oceniane przez badacza, a pogorszenie zdolności poznawczych definiowano jako zmniejszenie wyniku badania MMSE o ≥ 2 punkty względem poprzedniej wizyty lub zmniejszenie tych wartości o ≥ 3 punkty względem wartości wyjściowych. Skuteczność oceniano za pomocą skali ADAS-Cog (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ocena zdolności poznawczych) oraz skali ADCS-IADL (ang. *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living*), służących do oceny aktywności, takich jak prowadzenie finansów domowych, przygotowanie posiłków, robienie zakupów, zdolność orientacji w otoczeniu, możliwość pozostawiania bez opieki. W Tabeli 4 podsumowano wyniki dwóch skal uzyskane po 48 tygodniach.

Tabela 4

Populacja/Wizyta		Prometax 15 cm ² n = 265		Prometax 10 cm ² n = 271		Prometax 15 cm ²		Prometax 10 cm ²
		n	Średnia	n	Średnia	DLSM	95% CI	Wartość p
ADAS-Cog								
LOCF	Wartość wyjściowa	264	34,4	268	34,9			
	DB-tydzień 48.	264	38,5	268	39,7			
	Zmiana	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL								
LOCF	Wartość wyjściowa	265	27,5	271	25,8			
	Tydzień 48.	265	23,1	271	19,6			
	Zmiana	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

CI – przedział ufności.

DLSM – różnica w średniej najmniejszych kwadratów.

LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Wyniki w skali ADAS-cog: Ujemna wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie produktu leczniczego Prometax 15 cm² w porównaniu z produktem leczniczym Prometax 10 cm².

Wyniki w skali ADCS-IADL: Dodatnia wartość różnicy DLSM wskazuje na większą poprawę w grupie produktu leczniczego Prometax 15 cm² w porównaniu z produktem leczniczym Prometax 10 cm².

N oznacza liczbę pacjentów, u których dokonano oceny w stanie wyjściowym (ostatnia ocena we wstępnej, otwartej fazie leczenia) i co najmniej 1 oceny po ocenie wyjściowej (dla LOCF).

DLSM, 95% CI oraz wartość p podano na podstawie modelu ANCOVA (analiza kowariancji) z uwzględnieniem kraju i wyjściowego wyniku w skali ADAS-cog.

* p<0,05

Źródło danych: Badanie D2340-Tabela 11-6 i Tabela 11-7

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Prometax we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rywastygminy z produktu Prometax systemu transdermalnego przebiega powoli. Po podaniu pierwszej dawki wykrywalne stężenia w osoczu obserwuje się z opóźnieniem wynoszącym 0,5-1 godzinę. Stężenie maksymalne C_{max} osiągane jest po 10-16 godzinach. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenie w osoczu powoli zmniejsza się przez pozostałą część 24-godzinne go okresu stosowania. W przypadku wielokrotnych dawek leku (jak w stanie stacjonarnym), po zmianie systemu transdermalnego na nowy, stężenie leku w osoczu początkowo wolno zmniejsza się średnio przez około 40 minut, aż do chwili, gdy wchłanianie substancji z nowo przyklejonego systemu transdermalnego będzie szybsze niż jej wydalanie, po czym stężenie w osoczu zaczyna ponownie zwiększać się osiągając kolejny szczyt po około 8 godzinach. W stanie stacjonarnym najmniejsze stężenia stanowią około 50% stężeń maksymalnych, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdy pomiędzy kolejnymi dawkami stężenia zmniejszają się praktycznie do zera. Mimo, iż w przypadku plastrów zjawisko to jest mniej wyraźne niż po podaniu doustnym, narażenie na rywastygminę (C_{max} i AUC) zwiększyło się ponadproporcjonalnie o czynnik 2,6 i 4,9 po zwiększeniu dawki odpowiednio z 4,6 mg/24 h do 9,5 mg/24 h i do 13,3 mg/24 h. Wskaźnik fluktuacji (FI), będący miarą względnej różnicy pomiędzy największymi i najmniejszymi stężeniami ($(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$) wyniósł 0,58 dla produktu Prometax 4,6 mg/24 h systemu transdermalnego, 0,77 dla produktu Prometax 9,5 mg/24 h systemu transdermalnego i 0,72 dla produktu Prometax 13,3 mg/24 h systemu transdermalnego, co świadczy o dużo mniejszych wahanach pomiędzy najmniejszymi i największymi stężeniami w porównaniu z doustną postacią leku (FI=3,96 (6 mg/dobę) oraz 4,15 (12 mg/dobę)).

Dawka rywastygminy uwalniana z systemu transdermalnego przez 24 godziny (mg/24 h) nie może być bezpośrednio przyrównana do ilości (mg) rywastygminy zawartej w kapsułce w odniesieniu do stężenia w osoczu uzyskiwanego po 24 godzinach.

Zmienność międzyosobnicza w zakresie parametrów farmakokinetycznych rywastygminy po podaniu pojedynczej dawki (znormalizowanej do dawki/kg mc.) wynosiła 43% (C_{max}) i 49% (AUC_{0-24h}) po nalepieniu systemu transdermalnego w porównaniu do odpowiednio 74% i 103% po podaniu postaci doustnej. Międzyosobnicza zmienność w stanie stacjonarnym w badaniu z otępieniem typu alzheimerowskiego wynosiła co najwyżej 45% (C_{max}) i 43% ($AUC_{0-24 h}$) po zastosowaniu systemu transdermalnego oraz odpowiednio 71% i 73% po podaniu postaci doustnej.

U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego obserwowano związek pomiędzy narażeniem na substancję czynną w stanie stacjonarnym (rywastygmina i metabolit NAP226-90) a masą ciała. W porównaniu z pacjentem o masie ciała 65 kg, stężenie rywastygminy w stanie stacjonarnym u pacjenta z masą ciała 35 kg będzie około dwukrotnie większe, natomiast u pacjenta z masą ciała 100 kg będzie ono w przybliżeniu o połowę mniejsze. Wpływ masy ciała na narażenie na substancję czynną sugeruje zachowanie szczególnej uwagi wobec pacjentów z małą masą ciała w czasie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

Pole pod krzywą (AUC_{∞}) rywastygminy (i metabolitu NAP226-90) było największe, gdy system transdermalny nalepiano na skórę górnej części pleców, klatki piersiowej lub górnej części ramienia i było ono o 20-30% mniejsze niż wówczas, gdy był nalepiany na skórę brzucha lub uda.

Nie obserwowano istotnej kumulacji rywastygminy lub metabolitu NAP226-90 w osoczu pacjentów z chorobą Alzheimera, z wyjątkiem sytuacji, gdy stężenia w osoczu na drugi dzień leczenia systemem transdermalnym były większe niż w pierwszym dniu.

Dystrybucja

Rywastygmina w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 40%). Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i intensywnie metabolizowana z okresem półtrwania eliminacji w osoczu wynoszącym około 3,4 godziny po zdjęciu systemu transdermalnego. Wydalanie było ograniczone tempem wchłaniania (model farmakokinetyki typu „flip-flop”), co tłumaczy dłuższy $t_{1/2}$ po zastosowaniu systemu transdermalnego (3,4 h) niż po podaniu doustnym lub dożylnym (1,4 do 1,7 h). Metabolizm zachodzi głównie przez hydrolizę przy udziale cholinesterazy, tworząc metabolit NAP226-90. *In vitro* metabolit ten wykazuje minimalne działanie hamujące wobec acetylocholinesterazy (<10%).

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromów: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają nieznaczną rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dawki dożylnej 0,2 mg i uległ zmniejszeniu do 70 l/h po podaniu dawki dożylnej 2,7 mg, co jest zgodne z nieliniową, ponadproporcjonalną farmakokinetyką rywastygminy związaną z nasyceniem jej wydalania.

Stosunek AUC_{∞} metabolitu do związku macierzystego wynosił około 0,7 po nalepieniu systemu transdermalnego w porównaniu do 3,5 po podaniu doustnym, co wskazuje na znacznie mniejszy metabolizm po podaniu przezskórnym w porównaniu z leczeniem doustnym. Po nalepieniu systemu transdermalnego tworzy się mniejsza ilość NAP226-90, prawdopodobnie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, w przeciwieństwie do podania doustnego.

Eliminacja

Śladowe ilości rywastygminy w postaci niezmienionej są obecne w moczu; wydalanie nerkowe metabolitów stanowi główną drogę eliminacji po nalepieniu systemu transdermalnego. Po doustnym podaniu rywastygminy znakowanej C^{14} , wydalanie z moczem jest szybkie i niemal całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z kałem.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że używanie nikotyny zwiększa ustny klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na ekspozycję na działanie rywastygminy u pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych produktem Prometax systemy transdermalne.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu Prometax systemy transdermalne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu doustnym, stężenie C_{max} rywastygminy było o około 60% większe, a pole AUC rywastygminy było ponad dwukrotnie większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 3 mg lub 6 mg, średni klirens rywastygminy był o około 46-63% mniejszy u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (n=10, wynik 5-12 w skali Child-Pugh, potwierdzony biopsją) niż u osób zdrowych (n=10).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu Prometax systemy transdermalne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analiza populacyjna wykazała, że klirens kreatyniny nie miał wyraźnego wpływu na stężenia rywastygminy lub jej metabolitu w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po doustnym i miejscowym podaniu wielokrotnych dawek leku myszom, szczurom, królikom, psom i świnkom miniaturowym wykazały tylko efekt związany z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności względem konkretnego narządu. Podawanie dawek doustnych i miejscowych w badaniach na zwierzętach było ograniczone ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt niż przewidywane narażenie kliniczne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* były ujemne. Główny metabolit, NAP226-90 również nie wykazywał działania genotoksycznego.

W badaniach z doustnym i miejscowym podaniem rywastygminy myszom oraz w badaniu z doustnym podaniem leku szczurom nie stwierdzono dowodów na rakotwórcze działanie leku przy maksymalnych tolerowanych dawkach. Narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe narażeniu u człowieka po podaniu największych dawek rywastygminy w kapsułkach i w postaci systemów transdermalnych.

U zwierząt, rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach, w których rywastygminę podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów i królików, nie zaobserwowano działania teratogennego rywastygminy. W badaniach z rywastygminą w postaci doustnej, podawaną samcom i samicom szczura nie obserwowano szkodliwego wpływu rywastygminy na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt ani w pokoleniu rodziców, ani u ich potomstwa. Nie przeprowadzono specjalnych badań z przeskórną postacią rywastygminy u ciężarnych samic zwierząt.

Systemy transdermalne z rywastygminą nie powodowały toksycznych reakcji na światło i uważa się, że nie ma działania uczulającego. W innych badaniach toksycznego wpływu na skórę obserwowano łagodne działanie podrażniające na skórę zwierząt laboratoryjnych, w tym także osobników z grupy kontrolnej. Może to wskazywać na możliwość wywoływania łagodnego rumienia skóry pacjentów pod wpływem produktu Prometax systemy transdermalne.

W badaniu na królikach odnotowano łagodne podrażnienia oczu/śluzówki wywołane przez rywastygminę. Dlatego pacjenci i ich opiekunowie powinni unikać dotykania oczu po nalepieniu plastra (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa pokrywająca

Folia z poli(tereftalanu etylenu), lakierowana

Warstwa zawierająca produkt leczniczy

Alfa-tokoferol

Poli(butylometakrylan, metylometakrylan)

Kopolimer akrylowy

Warstwa przylepna

Alfa-tokoferol

Olej silikonowy

Dimetykon

Warstwa uwalniająca

Folia poliestrowa powleczone fluoropolimerem

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Aby zapobiec zmniejszeniu przyczepności systemu transdermalnego w miejscu jego nalepienia nie należy stosować żadnych kremów, balsamów ani pudrów.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² and 27 mg/15 cm² zapakowany jest pojedynczo w saszetkę o utrudnionym dostępie dla dzieci, zgrzewaną, wykonaną z materiału laminowanego składającego się z papieru/politereftalanu etylenu/aluminium/poliakrylonitrylu (PAN) (papier/PET/alu/PAN) lub w saszetkę o utrudnionym dostępie dla dzieci, zgrzewaną, wykonaną z wielowarstwowego laminatu kompozytowego składającego się z papieru/politereftalanu etylenu/polietylenu/aluminium/poliamidu (papier/PET/PE/alu/PA).

Dostępne w opakowaniach zawierających 7 lub 30 saszetek oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 60 lub 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zużyte systemy transdermalne należy złożyć na pół powierzchnią przylepną do środka, włożyć do oryginalnej saszetki, a następnie wyrzucić, w miejsce niedostępne i niewidoczne dla dzieci. Wszelkie zużyte i nieużyte systemy transdermalne należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny

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

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny

EU/1/98/092/023-026

EU/1/98/092/035-038

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny

EU/1/98/092/027-030

EU/1/98/092/039-042

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 grudnia 1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maja 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Kapsułka, twarda

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

Roztwór doustny

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

System transdermalny

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego na rynek w każdym z krajów członkowskich Podmiot Odpowiedzialny uzgodni z Narodowym Organem Kompetentnym ostateczną wersję materiałów edukacyjnych.

Podmiot Odpowiedzialny zapewni, by po zakończeniu wszelkich rozmów i uzgodnień z Narodowymi Organami Kompetentnymi w każdym z krajów członkowskich, w których Prometax plaster został wprowadzony do obrotu, wszyscy lekarze mogący przepisywać produkt leczniczy Prometax plaster zostali zaopatrzeni w zestaw informacyjny zawierający następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Kartę przypominającą dla pacjenta
- Instrukcje dla pacjentów i ich opiekunów, wręczane razem z kartą przypominającą

Karta przypominająca dla pacjenta powinna zawierać następujące informacje:

- Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.
- Stosować tylko jeden plaster na dobę.
- Nie należy przecinać plastra na mniejsze kawałki.
- Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.
- Jak używać karty przypominającej do zapisywania każdego przyklejenia i zdjęcia plastra.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy połykać w całości bez rozgryzania czy otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/001	28 kapsułek twardych
EU/1/98/092/002	56 kapsułek twardych
EU/1/98/092/003	112 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 1,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Almirall, S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 3,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy połykać w całości bez rozgryzania czy otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/004	28 kapsułek twardych
EU/1/98/092/005	56 kapsułek twardych
EU/1/98/092/006	112 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 3,0 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Almirall, S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy połykać w całości bez rozgryzania czy otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/007	28 kapsułek twardych
EU/1/98/092/008	56 kapsułek twardych
EU/1/98/092/009	112 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 4,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Almirall, S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 6,0 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy połykać w całości bez rozgryzania czy otwierania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/010	28 kapsułek twardych
EU/1/98/092/011	56 kapsułek twardych
EU/1/98/092/012	112 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 6,0 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Almirall, S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prometax 2 mg/ml roztwór doustny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 2 mg rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu benzoesan (E211), kwas cytrynowy, sodu cytrynian, żółcień chinolinową WS barwnik (E 104) i wodę oczyszczoną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

50 ml
120 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Prometax roztwór doustny należy zużyć w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Prometax 2 mg/ml [tylko pudełko tekturowe]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [tylko pudełko tekturowe]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC [tylko pudełko tekturowe]
SN [tylko pudełko tekturowe]
NN [tylko pudełko tekturowe]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy i dostarcza 4,6 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 systemów transdermalnych
30 systemów transdermalnych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/019	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Prometax 4,6 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy i dostarcza 4,6 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 systemów transdermalnych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/021	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 4,6 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 5 cm² zawiera 9 mg rywastygminy i dostarcza 4,6 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 60 (2 opakowania po 30) systemów transdermalnych.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) systemów transdermalnych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/021	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Prometax 4,6 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 system transdermalny na saszetkę

6. INNE

Należy nalepiać jeden plaster na dobę. Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy i dostarcza 9,5 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 systemów transdermalnych
30 systemów transdermalnych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/023	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Prometax 9,5 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy i dostarcza 9,5 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 systemów transdermalnych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/025	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 9,5 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 18 mg rywastygminy i dostarcza 9,5 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 60 (2 opakowania po 30) systemów transdermalnych.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) systemów transdermalnych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/025	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 9,5 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 system transdermalny na saszetkę

6. INNE

Należy nalepiać jeden plaster na dobę. Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy i dostarcza 13,3 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 systemów transdermalnych
30 systemów transdermalnych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/027	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Prometax 13,3 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy i dostarcza 13,3 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 systemów transdermalnych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Hiszpania
v

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/029	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 13,3 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 system transdermalny o powierzchni 15 cm² zawiera 27 mg rywastygminy i dostarcza 13,3 mg/24 h.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: folię z poli(tereftalanu etylenu), lakierowaną, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folię poliestrową powleczoną fluoropolimerem.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 60 (2 opakowania po 30) systemów transdermalnych.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) systemów transdermalnych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/092/029	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 systemów transdermalnych (saszetka: papier/PET/PE/alu/PA)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Prometax 13,3 mg/24 h

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie przezskórne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 system transdermalny na saszetkę

6. INNE

Należy nalepiać jeden plaster na dobę. Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prometax 1,5 mg kapsułki twarde

Prometax 3,0 mg kapsułki twarde

Prometax 4,5 mg kapsułki twarde

Prometax 6,0 mg kapsułki twarde

rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax
3. Jak stosować lek Prometax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prometax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Prometax jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub otępieniem spowodowanym chorobą Parkinsona dochodzi do obumarcia pewnych komórek w mózgu, co powoduje zmniejszenie stężenia neuroprzekaźnika acetylocholino (substancji umożliwiającej komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholino: acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy. Blokując działanie tych enzymów Prometax umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholino w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Prometax jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która wywołuje stopniowe zaburzenia pamięci, zdolności intelektualnych i zachowania. Kapsułki i roztwór doustny mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax

Kiedy nie stosować leku Prometax

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancja czynna leku Prometax) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrzenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Prometax.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prometax należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby serca, takie jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w rodzinie, *torsade de pointes*, lub niski poziom potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Prometax na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Prometax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leku Prometax nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Prometax może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Leku Prometax nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem używanym w łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Prometax zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Prometax może nasilać działanie niektórych leków zwiadcujących mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax jest stosowany razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax jest stosowany razem z innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca lub układ przewodzący serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Prometax względem możliwych działań leku na nienarodzone dziecko. Prometax nie powinien być stosowany w czasie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Prometax.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Prometax może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

3. Jak stosować lek Prometax

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Prometax należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Prometax na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Prometax.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądaną pomoc leczniczą.
- Lek Prometax należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem.
- Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Prometax

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Prometax, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Prometax, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie zastosowania leku Prometax

W razie przypadkowego pominięcia dawki leku Prometax, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszony apetyt
- Koszmary senne

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki
- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca
- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i

głowy na jedną stronę)

Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Inne działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Prometax, które mogą również wystąpić po zażyciu kapsulek twardych:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nadmierna ruchliwość (wysoki stopień aktywności, niepokój)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja alergiczna w miejscu nalepienia, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Prometax

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Prometax

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy.
- Pozostałe składniki to hypromeloza, stearynian magnezu, celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, żelatyna, żółty tlenek żelaza (E 172), czerwony tlenek żelaza (E 172), dwutlenek tytanu (E 171) oraz szelak.

Każda kapsułka leku Prometax 1,5 mg zawiera 1,5 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Prometax 3,0 mg zawiera 3,0 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Prometax 4,5 mg zawiera 4,5 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Prometax 6,0 mg zawiera 6,0 mg rywastygminy.

Jak wygląda lek Prometax i co zawiera opakowanie

- Prometax 1,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, złożone są z dwóch żółtych cylindrycznych części z czerwonym nadrukiem „ENA 713 1,5 mg” na jednej z nich.
- Prometax 3,0 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, złożone są z dwóch pomarańczowych cylindrycznych części z czerwonym nadrukiem „ENA 713 3 mg” na jednej z nich.
- Prometax 4,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, złożone są z dwóch czerwonych cylindrycznych części z białym nadrukiem „ENA 713 4,5 mg” na jednej z nich.
- Prometax 6,0 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, złożone są z dwóch cylindrycznych części czerwonej i pomarańczowej z czerwonym nadrukiem „ENA 713 6 mg” na części pomarańczowej.

Są pakowane w blistry, dostępne w trzech różnych wielkościach opakowań (28, 56 lub 112 kapsułek), ale nie wszystkie opakowania muszą być dostępne w naszym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Hiszpania

Wytwórca

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Hiszpania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prometax 2 mg/ml roztwór doustny rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax
3. Jak stosować lek Prometax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prometax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Prometax jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub otępieniem spowodowanym chorobą Parkinsona dochodzi do obumarcia pewnych komórek w mózgu, co powoduje zmniejszenie stężenia neuroprzekaźnika acetylocholinę (substancji umożliwiającej komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholinę: acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy. Blokując działanie tych enzymów Prometax umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholinę w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Prometax jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która wywołuje stopniowe zaburzenia pamięci, zdolności intelektualnych i zachowania. Kapsułki i roztwór doustny mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax

Kiedy nie stosować leku Prometax

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancja czynna leku Prometax) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrzenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Prometax.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prometax należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby serca, takie jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w rodzinie, torsade de *pointes*, lub niski poziom potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Prometax na dłużej niż dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Prometax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leku Prometax nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Prometax może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Leku Prometax nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem używanym w łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Prometax zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Prometax może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax jest stosowany razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax jest stosowany razem z innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca lub układ przewodzący serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Prometax względem możliwych działań leku na nienarodzone dziecko. Prometax nie powinien być stosowany w czasie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Prometax.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Prometax może wywoływać zawroty głowy i sennosć, głównie w początkowym okresie leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub sennosć, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

Prometax zawiera sodu benzoesan (E211) i sól

Jednym ze składników pomocniczych leku Prometax, roztwór doustny, jest sodu benzoesan. (E211) Kwas benzoesowy wykazuje słabe działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe. Lek zawiera 3 mg sodu benzoesanu (E211) w każdym 3 ml roztworu doustnego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Prometax

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Prometax należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6,0 mg dwa razy na dobę.

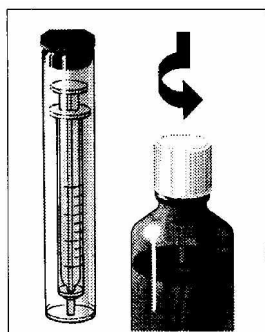
Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Prometax na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

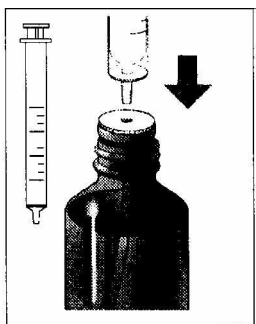
Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Prometax.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Prometax należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem.

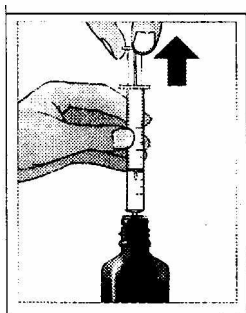
Sposób użycia leku



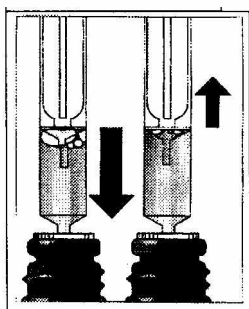
1. Przygotowanie butelki i strzykawki
 - Wyjąć strzykawkę dozującą z pojemnika zabezpieczającego.
 - Nacisnąć i przekręcić zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko, aby otworzyć butelkę.



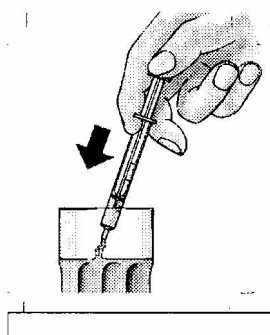
2. Umieszczenie strzykawki w butelce
 - Umieścić koniec strzykawki w otworze znajdującym się w białym korku.



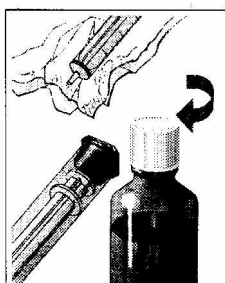
3. Napełnienie strzykawki
 - Wyciągnąć tłok aż do osiągnięcia wartości na skali odpowiadającej dawce przepisanej przez lekarza.



4. Usuwanie pęcherzyków powietrza
 - Kilkakrotnie wcisnąć i wyciągnąć tłok strzykawki w celu usunięcia dużych pęcherzyków.
 - Obecność kilku niewielkich pęcherzyków w strzykawce nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki.
 - Sprawdzić, czy dawka jest w dalszym ciągu prawidłowa.
 - Następnie wyjąć strzykawkę z butelki.



5. Przyjęcie leku
 - Lek można przyjąć bezpośrednio ze strzykawki.
 - Można również połączyć z niewielką ilością wody, wymieszać i wypić otrzymany roztwór.



6. Po użyciu strzykawki
 - Wytrzeć zewnętrzną część strzykawki czystą chusteczką.
 - Następnie umieścić ją ponownie w pojemniku zabezpieczającym.
 - Zamknąć butelkę zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Prometax

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Prometax, należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób,

które przypadkowo przyjęły za dużo leku Prometax, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie zastosowania leku Prometax

W razie przypadkowego pominięcia dawki leku Prometax, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Pocenie się
- Ból głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszony apetyt
- Koszmary senne

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadki
- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)

- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca
- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Pacjenci z otępieniem i chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nieregularne bicie serca i słaba kontrola nad ruchami

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

Inne działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Prometax, które mogą również wystąpić po zażyciu roztworu doustnego:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Nadmierna ruchliwość (wysoki stopień aktywności, niepokój)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja alergiczna w miejscu nałepienia, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Prometax

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
- Przechowywać w pozycji pionowej.
- Prometax roztwór doustny należy zużyć w ciągu 1 miesiąca po otwarciu butelki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Prometax

- Substancją czynną leku jest wodorowinian rywastygminy. Każdy ml zawiera 2,0 mg zasady rywastygminy w postaci wodorowinianu rywastygminy.
- Pozostałe składniki to: sodu benzoian (E211), kwas cytrynowy, sodu cytrynian, żółcień chinolinowa WS barwnik (E 104) oraz woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Prometax i co zawiera opakowanie

Lek Prometax roztwór doustny jest dostępny w postaci przejrzystego, żółtego roztworu o objętości 50 ml lub 120 ml (zawierającego 2,0 mg/ml zasady rywastygminy), w butelce ze szkła oranżowego, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko, osłonką piankową i korkiem zaopatrzonym w rurkę głęboko zanurzoną w butelce. Roztwór doustny jest pakowany ze strzykawką dozującą umieszczoną w plastikowym pojemniku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Prometax 4,6 mg/24 h system transdermalny
Prometax 9,5 mg/24 h system transdermalny
Prometax 13,3 mg/24 h system transdermalny
rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax
3. Jak stosować lek Prometax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prometax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Prometax i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Prometax jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego pewne komórki nerwowe w mózgu obumierają, powodując zmniejszenie stężenia acetylocholin będącej neuroprzekaźnikiem (substancją umożliwiającą komunikowanie się komórek nerwowych między sobą). Działanie rywastygminy polega na blokowaniu enzymów powodujących rozpad acetylocholin: acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy. Blokując działanie tych enzymów Prometax umożliwia zwiększenie stężenia acetylocholin w mózgu, co pomaga w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera.

Lek Prometax jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, postępującą chorobą mózgu, która wywołuje stopniowe zaburzenia pamięci, zdolności intelektualnych i zachowania.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prometax

Kiedy nie stosować leku Prometax

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancja czynna leku Prometax) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na podobne leki (pochodne karbaminianu);
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja skórna wykraczająca poza powierzchnię plastra, jeśli nasili się reakcja miejscowa (np. wystąpią pęcherze, zaostrzenie stanu zapalnego skóry, opuchnięcie) i jeśli zmiany te nie ustąpią w ciągu 48 godzin po zdjęciu plastra.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza i nie stosować leku Prometax systemy transdermalne.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prometax należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby serca, takie jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT stwierdzone w rodzinie, *torsade de pointes*, lub niski poziom potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, lekarz może prowadzić dokładniejszą obserwację pacjenta w czasie stosowania tego leku.

Jeśli pacjent nie nalepiał plastra przez dłużej niż trzy dni, nie powinien nalepiać kolejnego plastra zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Prometax u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Prometax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leku Prometax nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Prometax może wpływać na działanie leków przeciwocholinergicznych (leków stosowanych w łagodzeniu skurczów żołądka, w leczeniu choroby Parkinsona lub w zapobieganiu chorobie lokomocyjnej).

Leku Prometax system transdermalny nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem używanym w łagodzeniu lub zapobieganiu nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Prometax system transdermalny zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Prometax może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax system transdermalny jest stosowany razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy Prometax jest stosowany razem z innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca lub układ przewodzący serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy dokonać oceny korzyści ze stosowania leku Prometax względem możliwych działań leku na nienarodzone dziecko. Prometax nie powinien być stosowany w czasie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podczas stosowania leku Prometax systemy transdermalne nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Lek Prometax systemy transdermalne może powodować omdlenia lub silne splątanie. Jeśli pacjent czuje się słabo lub jest zdezorientowany, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

3. Jak stosować lek Prometax

Lek Prometax systemy transdermalne należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

UWAGA

- **Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć.**
- **Stosować tylko jeden plaster na dobę.**
- **Nie należy przecinać plastra na mniejsze kawałki.**
- **Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.**

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, który Prometax system transdermalny jest najlepszy w danym przypadku.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od leku Prometax 4,6 mg/24 h.
- Zalecana, zazwyczaj stosowana dawka dobową leku to Prometax 9,5 mg/24 h. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, lekarz może rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/24h.
- Należy nalepiać tylko jeden plaster Prometax na raz i należy zmieniać go na nowy co 24 godziny.

Podczas leczenia lekarz może dostosować dawkę leku do potrzeb danego pacjenta.

Jeśli pacjent nie nalepiać plastra przez dłużej niż trzy dni, nie powinien nalepiać kolejnego plastra zanim nie porozmawia o tym z lekarzem. Leczenie plastrami można wznowić stosując tę samą dawkę, jeśli przerwa w leczeniu nie przekraczała trzech dni. W przeciwnym razie lekarz zaleci wznowienie leczenia dawką 4,6 mg/24 h leku Prometax.

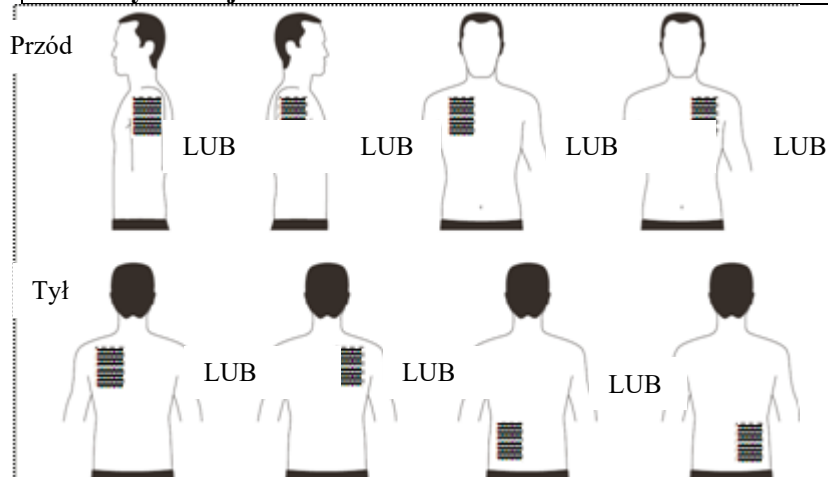
Prometax można stosować z jedzeniem, pić i alkoholem.

Gdzie pacjent powinien nalepiać Prometax system transdermalny

- Przed nalepieniem plastra należy upewnić się, że skóra w miejscu naklejenia jest czysta, sucha i nieowłosiona, oczyszczona z pudrów, olejków, kremów nawilżających lub płynów, które mogłyby uniemożliwiać właściwe przyklepienie plastra, wolna od skaleczeń, wysypki i (lub) podrażnień.
- **Należy ostrożnie usunąć wszelkie nalepione plastry przed nałożeniem nowego.** Większa ilość plastrów na ciele może narazić pacjenta na nadmierną ilość leku, która może być potencjalnie niebezpieczna.
- Należy nalepiać **JEDEN** plaster na dobę na **TYLKO JEDNO** z możliwych miejsc, zgodnie z podanymi niżej rysunkami:
 - górna część lewego ramienia **lub** górna część prawego ramienia
 - górna część klatki piersiowej po lewej stronie **lub** po prawej stronie (**należy unikać nalepiania plastrów na piersi**)
 - górna część pleców po lewej stronie **lub** po prawej stronie

- dolna część pleców po lewej stronie **lub** po prawej stronie

Po 24 godzinach należy zdjąć stary plaster przed przyklejeniem JEDNEGO nowego plastra na TYLKO JEDNO z podanych niżej możliwych miejsc.



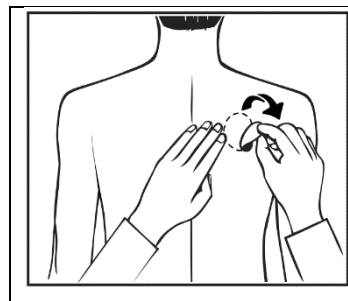
Zmieniając plaster należy usunąć plaster z dnia poprzedniego zanim nalepi się nowy plaster w innym miejscu (na przykład jednego dnia po prawej stronie ciała, a drugiego – po lewej, jednego dnia w górnej części ciała, a drugiego w dolnej). Nie należy nalepiać nowego plastra na tę samą powierzchnię skóry przed upływem 14 dni.

Jak pacjent powinien przylepiać Prometax systemy transdermalne

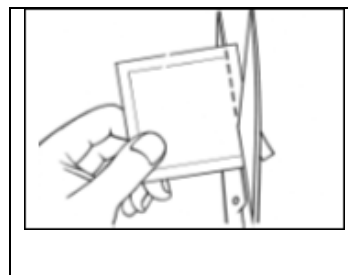
Lek Prometax plastry ma postać cienkich, nieprzezroczystych plastikowych plastrów przylepianych na skórę. Każdy plaster znajduje się w szczelnie zamkniętej saszetce ochronnej. Nie należy otwierać saszetki ani wyjmować plastra, aż do chwili jego przyklepnięcia na skórę.

Ostrożnie zdjąć plaster przed nałożeniem nowego.

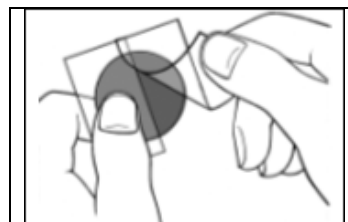
Pacjenci rozpoczynający leczenie po raz pierwszy oraz pacjenci wznawiający leczenie lekiem Prometax po przerwie, powinni rozpoczynać od czynności pokazanych na drugim rysunku.



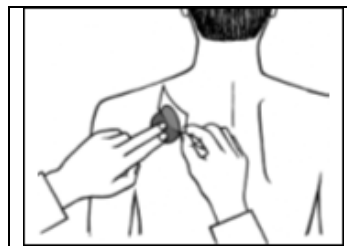
- Każdy plaster znajduje się w szczelnie zamkniętej saszetce ochronnej. Saszetkę należy otworzyć tuż przed nałożeniem plastra na skórę. Należy przeciąć nożyczkami saszetkę wzdłuż brzegu w miejscu zaznaczonym przerywaną linią, a następnie wyjąć plaster z saszetki.



- Warstwa przylepna plastra jest zabezpieczona warstwą ochronną. Należy zdjąć jedną część warstwy ochronnej, nie dotykając powierzchni klejącej plastra.



- Przyłożyć klejącą powierzchnię plastra do górnej lub dolnej części pleców, górnej części ramienia lub do klatki piersiowej, a następnie usunąć drugą część warstwy ochronnej.



- Przycisnąć plaster mocno dłońią przez co najmniej 30 sekund, upewniając się, że jego brzegi dobrze przylegają do skóry.



Dla niektórych pacjentów pomocne może być napisanie długopisem na plastrze nazwy danego dnia tygodnia.

Plaster należy nosić stale, aż do chwili jego zmiany na nowy. Pacjent może sprawdzać różne miejsca przylepienia nowego plastra tak, by przekonać się, które z nich jest najbardziej dogodne i nie jest narażone na zdarcie przez odzież.

Jak pacjent powinien zdejmować Prometax system transdermalny

Należy delikatnie pociągnąć za jeden brzeg plastra i powoli odkleić go od skóry. Jeśli na skórze pozostaną resztki kleju, można je usunąć przemywając to miejsce ciepłą wodą i łagodnym mydłem lub oliwką dziecięcą. Nie należy stosować alkoholu lub innych rozpuszczalników (zmywacza do paznokci i innych środków).

Po zdjęciu plastra należy umyć ręce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu leku z oczami lub zaczerwienienia oczu po kontakcie z plastrem, oczy należy natychmiast przemyć dużą ilością wody, a jeśli objawy te nie ustąpią, należy zgłosić się do lekarza.

Czy pacjent może nosić Prometax system transdermalny podczas kąpieli, pływania lub na słońcu?

- Kąpiel, pływanie bądź kąpiel pod prysznicem nie powinny mieć wpływu na działanie plastra. Należy upewnić się, że podczas wykonywania tych czynności nie dojdzie do obluźowania się plastra.
- Nie należy narażać plastra na działanie wszelkich zewnętrznych źródeł ciepła (np. nadmierne działanie promieni słonecznych, sauna, solarium) przez dłuższy czas.

Jak postępować w razie odklejenia się plastra

Jeśli plaster sam się odklei, należy nalepić nowy na resztę dnia, a następnie zmienić go o zwykłej porze kolejnego dnia.

Kiedy i jak długo pacjent powinien nosić Prometax system transdermalny

- Aby leczenie przyniosło korzystne efekty należy nalepiać nowy plaster codziennie, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.
- Należy nalepiać tylko jeden plaster Prometax na raz i zmieniać go na nowy co 24 godziny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Prometax

Jeśli pacjent przez przypadek nalepi więcej niż jeden plaster, należy zdjąć wszystkie plastry, a następnie poinformować lekarza o przypadkowym nalepieniu więcej niż jednego plastra. Pacjent może wymagać pomocy lekarskiej. U niektórych pacjentów, którzy przez przypadek przyjęli zbyt dużo leku Prometax wystąpiły nudności, wymioty, biegunka, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również dojść do spowolnienia bicia serca i omdleń.

Pominięcie zastosowania leku Prometax

Jeśli pacjent stwierdzi, że zapomniał nalepić plaster, należy natychmiast to zrobić. Następny plaster można nalepić o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy nalepiać dwóch plastrów w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Prometax

W razie przerwania stosowania plastra, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, plastry Prometax mogą powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej w początkowym okresie stosowania leku lub w okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

W razie wystąpienia jednego z wymienionych działań niepożądanych należy zdjąć plaster i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ działania te mogą być ciężkie:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Utrata apetytu
- Zawroty głowy
- Pobudzenie lub senność
- Nietrzymanie moczu (niezdolność do właściwego utrzymania moczu)

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zaburzenia rytmu serca, takie jak wolne bicie serca
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Wrzód żołądka
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Nadmierna ruchliwość (wysoki stopień aktywności, niepokój)
- Agresja

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Upadki

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Sztywność ramion lub nóg
- Drżenie rąk

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja alergiczna w miejscu nalepienia, taka jak pęcherze lub stan zapalny skóry
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona – takich jak drżenie, sztywność lub pociąganie nogami
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami (mdłościami) lub wymiotami
- Szybkie lub nierówne bicie serca
- Wysokie ciśnienie krwi
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Zmiany w wynikach badań czynności wątroby

- Niepokój
- Koszmary senne
- Zespół Piza (stan obejmujący mimowolny skurcz mięśni z nieprawidłowym pochyleniem ciała i głowy na jedną stronę)

W razie wystąpienia jednego z wymienionych działań niepożądanych należy zdjąć plaster i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Prometax w postaci kapsulek lub roztworu doustnego, które mogą również wystąpić po zastosowaniu plastrów:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Nadmierne wydzielanie śliny
- Utrata apetytu
- Niepokój
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Nasilone pocenie się

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zaburzenia rytmu serca (np. szybkie bicie serca)
- Trudności w zasypianiu
- Przypadkowe upadki

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa jelit
- Ból w klatce piersiowej – może być spowodowany skurczem serca

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami (mdłościami) lub wymiotami
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Prometax

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przed użyciem należy przechowywać system transdermalny w saszetce.
- Nie należy stosować plastra, który jest uszkodzony lub nosi ślady otwierania.

- Po zdjęciu plastra należy złożyć go na pół powierzchnią przylepną do środka i mocno ścisnąć. Należy włożyć zużyty plaster do saszetki, a następnie wyrzucić w miejsce niedostępne dla dzieci. Po zdjęciu plastra nie należy dotykać palcami oczu przed umyciem rąk wodą z mydłem. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Prometax

- Substancją czynną leku jest rywastygmina.
 - Prometax 4,6 mg/24 h systemy transdermalne: z każdego plastra uwalniane jest 4,6 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy plaster ma powierzchnię 5 cm² i zawiera 9 mg rywastygminy.
 - Prometax 9,5 mg/24 h systemy transdermalne: z każdego plastra uwalniane jest 9,5 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy plaster ma powierzchnię 10 cm² i zawiera 18 mg rywastygminy.
 - Prometax 13,3 mg/24 h systemy transdermalne: z każdego plastra uwalniane jest 13,3 mg rywastygminy na 24 godziny. Każdy plaster ma powierzchnię 15 cm² i zawiera 27 mg rywastygminy.
- Pozostałe składniki to: folia z poli(tereftalanu etyleny), lakierowana, alfa-tokoferol, poli(butylometakrylan, metylometakrylan), kopolimer akrylowy, olej silikonowy, dimetykon, folia poliestrowa powleczonea fluoropolimerem.

Jak wygląda lek Prometax i co zawiera opakowanie

Każdy system transdermalny jest cienkim plastrem składającym się z trzech warstw. Część zewnętrzna warstwy pokrywającej ma kolor beżowy i jeden z następujących napisów:

- „Prometax”, „4.6 mg/24 h” oraz „AMCX”,
- „Prometax”, „9.5 mg/24 h” oraz „BHDI”,
- „Prometax”, „13.3 mg/24 h” oraz „CNFU”.

Każdy system transdermalny znajduje się w osobnej, szczelnie zamkniętej saszetce. Plastry są dostępne w opakowaniach zawierających 7 lub 30 saszetek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 60 lub 90 saszetek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących rywastygminy, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W oparciu o dane literaturowe sugerujące związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem rywastygminy a występowaniem pleurotonusa, w tym występowanie zależności dawka-efekt w niektórych przypadkach, oraz w związku z potencjalnym efektem klasy, zaleca się aktualizację druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających rywastygminę w celu uwzględnienia działania niepożądanego "pleurotonus", znanego również jako zespół Piza.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących rywastygminy CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) rywastygminę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.