

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Prometax 1,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina.

### Prometax 3,0 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 3,0 mg de rivastigmina.

### Prometax 4,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina.

### Prometax 6,0 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene hidrogenotartrato de rivastigmina correspondiente a 6,0 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

### Prometax 1,5 mg cápsulas duras

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color amarillo, con la marca de impresión roja «ENA 713 1,5 mg» en el cuerpo.

### Prometax 3,0 mg cápsulas duras

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color naranja, con la marca de impresión roja « ENA 713 3 mg» en el cuerpo.

### Prometax 4,5 mg cápsulas duras

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa y el cuerpo de color rojo, con la marca de impresión blanca «ENA 713 4,5 mg» en el cuerpo.

### Prometax 6,0 mg cápsulas duras

Polvo blanquecino a ligeramente amarillo en una cápsula con la tapa roja y el cuerpo naranja, con la marca de impresión roja «ENA 713 6 mg» en el cuerpo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico se debe hacer de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina se debe iniciar sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina se debe administrar dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas se deben tragar enteras.

#### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

#### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis se puede incrementar a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria se debe reducir temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes se deben mantener en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento se puede continuar mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, se debe considerar la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No se puede predecir la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, Prometax cápsulas se puede utilizar en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

El uso de Prometax en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este se debe reiniciar con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con Prometax (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento se debe controlar el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, se debe ajustar la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa se deben prescribir con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver las secciones 4.2 y 5.2). Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Prometax se puede utilizar en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpen el tratamiento por esta causa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no se debe administrar concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes o de prolongación de QT como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no se debe utilizar durante el embarazo excepto si es claramente necesario.

### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben amamantar a sus hijos.

### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 y la Tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la Tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Prometax.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Disminución del apetito
No conocida	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Pesadillas
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Convulsiones
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal
Muy raras	Pancreatitis
No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pérdida de peso



Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con Prometax parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotora (poco frecuente), eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica (no conocida).

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Prometax cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Dismunición del apetito
Frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Tremblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

La siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Prometax parches transdérmicos: agitación (frecuente).

La Tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con Prometax en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice [V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos poscomercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

### Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe efectuar el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas se puede utilizar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

## Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la Tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la Tabla 4 se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

	<b>Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)</b>			
	<b>Intención de tratar</b>		<b>Última observación realizada</b>	
<b>Medida de respuesta</b>	<b>Rivastigmina 6–12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmina 6–12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

## Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la Tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88 <sup>1</sup>			n/a
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 <sup>1</sup>			n/a
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

<sup>2</sup> Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Parkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver Tabla 6).

**Tabla 6**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Prometax en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción ( $t_{max}$ ) en 90 minutos, disminuye la  $C_{max}$  y aumenta el AUC en aprox. un 30%.

### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

## Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándonos en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

## Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con <sup>14</sup>C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

### Insuficiencia hepática

El valor de la  $C_{max}$  de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

### Insuficiencia renal

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Gelatina  
Estearato de magnesio  
Hipromelosa  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)  
Shellac

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento con 14 cápsulas. Cada caja contiene 28, 56 o 112 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.



## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Prometax 1,5 mg cápsulas duras

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg cápsulas duras

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg cápsulas duras

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg cápsulas duras

EU/1/98/092/010-12

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/diciembre/1998

Fecha de la última renovación: 21/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 2 mg/ml solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene hidrogenotarttrato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada 3 ml de solución oral contiene 3 mg de benzoato sódico (E211).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

Solución amarilla transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico se debe hacer de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina se debe iniciar sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

#### Posología

Rivastigmina solución oral se debe administrar dos veces al día, con el desayuno y con la cena. La dosis prescrita de solución se debe extraer del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral se puede tomar directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas se pueden intercambiar siempre que las dosis sean iguales.

#### Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

#### Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis se puede incrementar a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria se debe reducir temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes se deben mantener en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento se puede continuar mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, se debe considerar la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No se puede predecir la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales (ver sección 5.1).

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

#### Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, Prometax solución oral se puede utilizar en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### Población pediátrica

El uso de Prometax en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este se debe reiniciar con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con Prometax (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento se debe controlar el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, se debe ajustar la dosis como se recomienda en la sección 4.2. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago (ver sección 4.8). Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predisuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa se deben prescribir con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predisuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor (ver sección 4.8). Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas (ver las secciones 4.2 y 5.2). Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Prometax se puede utilizar en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

### Excipientes con efectos conocidos

Uno de los excipientes presentes en Prometax solución oral es el benzoato sódico (E211). El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no se debe administrar concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes o de prolongación de QT como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no se debe utilizar durante el embarazo excepto si es claramente necesario.

##### Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben amamantar a sus hijos.

##### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 y la Tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la Tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Prometax.

**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infección urinaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Disminución del apetito
No conocida	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Pesadillas
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresividad, intranquilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Convulsiones
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy raras	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal
Muy raras	Pancreatitis
No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caídas
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Pérdida de peso



Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con Prometax parches transdérmicos: delirio, pirexia, disminución del apetito, incontinencia urinaria (frecuente), hiperactividad psicomotora (poco frecuente), eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica (no conocida).

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Prometax cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

**Tabla 2**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Dismunición del apetito
Frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Tremblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fribilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
No conocida	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Caídas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

La siguiente reacción adversa adicional se ha observado en un estudio con pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Prometax parches transdérmicos: agitación, (frecuente).

La Tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con Prometax en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

**Tabla 3**

<b>Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>Prometax n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblor	37 (10,2)	7 (3,9)
Caídas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice [V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos poscomercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

### Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe efectuar el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas se puede utilizar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

Rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitor máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina con fue similar a la de la AChE.

## Ensayos Clínicos en la demencia de Alzheimer

La eficacia de rivastigmina se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (Escala de Impresión Global de Cambio, valoración global completa del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (Escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.).

Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivotaes multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la Tabla 4. En estos ensayos se definió *a priori* como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS.

Además, en la Tabla 4 se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6–12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

**Tabla 4**

	<b>Pacientes con respuesta clínicamente significativa (%)</b>			
	<b>Intención de tratar</b>		<b>Última observación realizada</b>	
<b>Medida de respuesta</b>	<b>Rivastigmina 6–12 mg N=473</b>	<b>Placebo N=472</b>	<b>Rivastigmina 6–12 mg N=379</b>	<b>Placebo N=444</b>
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

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

## Ensayos Clínicos en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

La eficacia de rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha demostrado en un estudio pivotal multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron una puntuación MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10–24. La eficacia se ha establecido mediante el uso de dos escalas independientes que fueron evaluadas a intervalos regulares durante un periodo de tratamiento de 6 meses como se muestra a continuación en la Tabla 5: el ADAS-Cog, una medida de cognición, y la medida global ADCS-GCIC (estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-impresión del cambio global por parte del médico).

**Tabla 5**

Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Media basal ± DE	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,1 ± 8,2</b>	-0,7 ± 7,5	<b>3,8 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	2,88 <sup>1</sup>			n/a
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>			0,007 <sup>2</sup>
<b>Población ITT - LOCF</b>	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Media basal ± DE	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,5 ± 8,4</b>	-0,8 ± 7,5	<b>3,7 ± 1,4</b>	4,3 ± 1,5
Diferencia ajustada por tratamiento	3,54 <sup>1</sup>			n/a
Valor p vs placebo	<0,001 <sup>1</sup>			<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

<sup>2</sup> Se muestra la media de los datos por conveniencia, el análisis categórico se ha hecho utilizando el test de van Elteren

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

Aunque se demostró un efecto del tratamiento en la población total del estudio, los datos sugieren que en el subgrupo de pacientes con demencia moderada asociada a la enfermedad de Parkinson se observó un efecto del tratamiento mayor comparado con placebo. De manera similar, se observó un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con alucinaciones visuales (ver Tabla 6).

**Tabla 6**

<b>Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>	<b>ADAS-Cog Prometax</b>	<b>ADAS-Cog Placebo</b>
	<b>Pacientes con alucinaciones visuales</b>		<b>Pacientes sin alucinaciones visuales</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Media basal ± DE	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>1,0 ± 9,2</b>	-2,1 ± 8,3	<b>2,6 ± 7,6</b>	0,1 ± 6,9
Diferencia ajustada por tratamiento	4,27 <sup>1</sup>		2,09 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,015 <sup>1</sup>	
	<b>Pacientes con demencia moderada (MMSE 10-17)</b>		<b>Pacientes con demencia leve (MMSE 18-24)</b>	
<b>Población ITT + RDO</b>	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Media basal ± DE	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	<b>2,6 ± 9,4</b>	-1,8 ± 7,2	<b>1,9 ± 7,7</b>	-0,2 ± 7,5
Diferencia ajustada por tratamiento	4,73 <sup>1</sup>		2,14 <sup>1</sup>	
Valor p vs placebo	0,002 <sup>1</sup>		0,010 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal ADAS-Cog como covariable. Un cambio positivo indica mejora.

ITT: intención de tratar; RDO: abandonos recuperados

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Prometax en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y en el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de la rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de solución oral de rivastigmina con alimento retrasa la absorción ( $t_{max}$ ) en 74 minutos, disminuye la  $C_{max}$  en un 43% y aumenta el AUC en aprox. un 9%.

### Distribución

Rivastigmina se une a proteínas aprox. en un 40%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8–2,7 l/kg.

## Biotransformación

Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis, mediada por la colinesterasa, al metabolito decarbamilado. *In vitro*, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándonos en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Basándonos en la evidencia de estudios y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg.

## Eliminación

No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con <sup>14</sup>C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarbamilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad.

### Insuficiencia hepática

El valor de la  $C_{max}$  de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

### Insuficiencia renal

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de  $C_{max}$  y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces.

En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejas preñadas no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Benzoato sódico (E211)  
Ácido cítrico  
Citrato sódico  
Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104)  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

Prometax solución oral se debe usar en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.

Mantener en posición vertical.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar Tipo III con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Frasco de 50 ml ó 120 ml. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja.



**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/diciembre/1998  
Fecha de la última renovación: 21/mayo/2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico

Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 5 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de rivastigmina.

### Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico

Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de rivastigmina.

### Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico

Cada parche transdérmico libera 13,3 mg de rivastigmina en 24 horas. Cada parche transdérmico de 15 cm<sup>2</sup> contiene 27 mg de rivastigmina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

### Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico

Parche transdérmico fino, de tipo matricial, compuesto por tres capas. La capa externa es de color beis y está marcada con «Prometax», «4.6 mg/24 h» y «AMCX».

### Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico

Parche transdérmico fino, de tipo matricial, compuesto por tres capas. La capa externa es de color beis y está marcada con «Prometax», «9.5 mg/24 h» y «BHDÍ».

### Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico

Parche transdérmico fino, de tipo matricial, compuesto por tres capas. La capa externa es de color beis y está marcada con «Prometax», «13.3 mg/24 h» y «CNFU».

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices actuales. Como con cualquier tratamiento en pacientes con demencia, sólo se debe iniciar el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle el tratamiento.

### Posología

<b>Parches transdérmicos</b>	<b>Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina en 24 h</b>
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

### Dosis inicial

Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h.

### Dosis de mantenimiento

Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h se puede aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

### Escalado de dosis

9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico. Si esta dosis se tolera bien y solo después de un mínimo de seis meses de tratamiento con 9,5 mg/24 h, el médico responsable del tratamiento puede considerar la dosis de 13,3 mg/24 h en pacientes que han demostrado un declive cognitivo (p.ej. disminución en el MMSE) y/o funcional (basado en el criterio del médico) significativo mientras estaban en tratamiento con la dosis diaria efectiva de 9,5 mg/24 h. (ver sección 5.1).

El beneficio clínico de rivastigmina debe ser evaluado periódicamente. También se debe considerar la discontinuación cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico a la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reiniciar a la misma dosis si no se ha interrumpido más de tres días. En caso contrario, el tratamiento se debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

### Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina (ver sección 5.2.), los pacientes en tratamiento con Prometax cápsulas o solución oral pueden cambiarse a Prometax parches transdérmicos como se indica a continuación:

- un paciente con una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 12 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

### Poblaciones especiales

- Población pediátrica: El uso de Prometax en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg (ver sección 4.4). Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: Debido a un aumento en la exposición al fármaco en insuficiencia hepática moderada a grave de pacientes, como se ha observado en las formulaciones orales, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).
- Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. (ver sección 5.2).

### Forma de administración

Los parches transdérmicos se deben aplicar una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce con la ropa ajustada. No se recomienda aplicar el parche transdérmico ni en el muslo ni en el abdomen, debido a que se ha observado una disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando el parche transdérmico se utiliza en estas zonas del cuerpo.

No se debe utilizar el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada o con cortes. Se debe evitar repetir exactamente la misma zona de piel para la aplicación del parche transdérmico al menos durante 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación de piel.

### **Se debe instruir a los pacientes y cuidadores de las importantes instrucciones de administración:**

- Casa día se debe retirar el parche del día anterior antes de aplicar un nuevo parche (ver sección 4.9).
- El parche se debe sustituir por uno nuevo cada 24 horas. Sólo debe llevarse un parche al mismo tiempo (ver sección 4.9).
- El parche transdérmico se debe aplicar presionando firmemente contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos hasta que los bordes estén bien pegados.
- Si el parche se desprende, se debe aplicar uno nuevo durante el resto del día, y debe ser reemplazado a la hora habitual el siguiente día.
- El parche se puede utilizar en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.
- El parche no se debe exponer a ninguna fuente externa de calor (p.ej. excesiva luz solar, saunas, solarío) durante un periodo de tiempo largo.
- El parche no se debe cortar en trozos.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina (ver sección 4.4).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente al aumentar la dosis, especialmente en los periodos de ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante tres días, se debe reiniciar con 4,6 mg/24 h.

#### Mal uso del medicamento y errores en la dosificación que producen sobresosis

El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con Prometax parche transdérmico han llevado a reacciones adversas graves, algunos casos han requerido hospitalización, y raramente pueden tener consecuencias fatales (ver sección 4.9). La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de Prometax parches transdérmicos (ver sección 4.2).

#### Trastornos gastrointestinales

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

#### Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con Prometax parches transdérmicos se debe monitorizar el peso del paciente.

#### Bradycardia

En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG) (ver las secciones 4.5 y 4.8).

### Otras reacciones adversas

Se recomienda precaución al recetar Prometax parche transdérmico:

- a pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver sección 4.8);
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas (ver sección 4.8);
- a pacientes predispuestos a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).

### Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

### Otras advertencias y precauciones

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos tras manipular Prometax parches transdérmicos (ver sección 5.3). Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

## Poblaciones especiales

- Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa. (ver sección 4.2.). Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.
- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas. Las recomendaciones de dosis en el ajuste de dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual se deben seguir cuidadosamente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis de estos pacientes (ver las secciones 4.2. y 5.2.).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones específicos con Prometax parches transdérmicos.

Como inhibidor de las colinesterasas, la rivastigmina puede potenciar excesivamente los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, la rivastigmina no se debe administrar junto con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes o de prolongación de QT como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En ensayos con voluntarios sanos, no se observó interacción farmacocinética entre la rivastigmina por vía oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina no está afectado por la administración oral de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos.

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

### Lactancia

En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho a sus hijos.

### Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas en el lugar de la aplicación de leves a moderados) son las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso de Prometax parche transdérmico. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas registradas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Prometax parches transdérmicos durante 24-48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, y a partir de los datos postcomercialización.



**Tabla 1**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresión
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Hiperactividad psicomotora
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor, somnolencia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
No conocida	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica (diseminada)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema*, prurito*, edema*, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Rara	Caídas

\*En un ensayo de 24 semanas en pacientes Japoneses, se notificaron como “muy frecuentes” eritema en el lugar de administración, edema en el lugar de administración y prurito en el lugar de administración.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a las de 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardiaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con Prometax 13,3 mg/24 h parches transdérmicos que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con Prometax cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con Prometax parches transdérmicos: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Irritación de la piel

En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de administración fueron principalmente de leves a moderadas en gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción del tratamiento fue  $\leq 2,3\%$  en pacientes tratados con Prometax parches transdérmicos. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción fue más alta en la población asiática con un 4,9% y un 8,4% en las poblaciones China y Japonesa respectivamente.

En dos ensayos clínicos de 24 semanas doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas se midieron en cada visita utilizando una escala de irritación cutánea. La irritación cutánea observada en pacientes tratados con Prometax parches transdérmicos, fue principalmente de gravedad ligera o leve. En estos ensayos se consideró como grave en  $\leq 2,2\%$  de los pacientes y en  $\leq 3,7\%$  de los pacientes tratados con Prometax parches transdérmicos en un ensayo Japonés.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice [V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

En la mayoría de los casos, la sobredosis accidental de rivastigmina por vía oral no se ha asociado con signos o síntomas clínicos, y en casi todos los casos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos poscomercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar. Durante la fase de poscomercialización y raramente en ensayos clínicos se ha notificado sobredosis con Prometax parche transdérmico como resultado del mal uso/errores en la dosificación (administración de múltiples parches al mismo tiempo).

## Manejo

Debido a que la semivida de eliminación plasmática de la rivastigmina es de aproximadamente 3,4 horas, mientras que la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de aproximadamente 9 horas, en caso de sobredosificación asintomática se recomienda retirar inmediatamente cualquier Prometax parches transdérmicos y no utilizar ninguno nuevo durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe efectuar el tratamiento sintomático de otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas se puede utilizar atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, y elegir las dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA03

La rivastigmina es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, cuya función sería facilitar la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, la rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

La rivastigmina interactúa con sus enzimas diana formando un enlace covalente, dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En voluntarios sanos jóvenes, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aproximadamente 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibitorio máximo. La inhibición de la AChE en el LCR por la rivastigmina oral en pacientes con Alzheimer era dosis-dependiente hasta 6 mg BID, la dosis más alta ensayada. La inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa en el LCR en 14 pacientes con Alzheimer tratados con rivastigmina oral fue similar a la inhibición de la actividad de la AChE.

### Ensayos clínicos en la demencia de Alzheimer

Se ha demostrado la eficacia de Prometax parche transdérmico en demencia de Alzheimer en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 24 semanas y en su fase de extensión abierta y en un estudio comparativo doble ciego de 48 semanas de duración.

#### Estudio controlado con placebo de 24 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con placebo tenían una puntuación basal en el MMSE (Mini Examen del Estado Mental) de 10-20. La eficacia se estableció por el uso de herramientas de valoración específicas e independientes que se aplican en intervalos regulares durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. Estas escalas son el ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento), el ADCS-CGIC (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, valoración global y exhaustiva del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y el ADCS-ADL (Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer – Actividades de la Vida Diaria, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como aseo personal, alimentación, vestirse, rutinas domésticas como hacer compras, capacidad de orientación en los alrededores, así como la participación en actividades financieras). Los resultados a las 24 semanas obtenidos con estas tres herramientas de valoración se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2**

	<b>Prometax parches transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251</b>	<b>Prometax cápsulas 12 mg/día N = 256</b>	<b>Placebo N = 282</b>
<b>Población ITT-LOCF</b>			
<b>ADAS-Cog</b>	(n=248)	(n=253)	(n=281)
Media basal ± DE	27,0 ± 10,3	27,9 ± 9,4	28,6 ± 9,9
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
Valor p <i>versus</i> placebo	0,005* <sup>1</sup>	0,003* <sup>1</sup>	
<b>ADCS-CGIC</b>	(n=248)	(n=253)	(n=278)
Puntuación media ± DE	3,9 ± 1,20	3,9 ± 1,25	4,2 ± 1,26
Valor p <i>versus</i> placebo	0.010* <sup>2</sup>	0.009* <sup>2</sup>	
<b>ADCS-ADL</b>	(n=247)	(n=254)	(n=281)
Media basal ± DE	50,1 ± 16,3	49,3 ± 15,8	49,2 ± 16,0
Cambio medio a las 24 semanas ± DE	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4
Valor p <i>versus</i> placebo	0,013* <sup>1</sup>	0,039* <sup>1</sup>	

\* p≤0,05 *versus* placebo

ITT: intención de tratar; LOCF: traslación de los datos de la última observación disponible

<sup>1</sup> ANCOVA con tratamiento y país como factores y el valor basal como covariable. Un cambio negativo del ADAS-Cog indica mejora. Un cambio positivo de ADCS-ADL indica mejora.

<sup>2</sup> Basado en el test de CMH (*van Elteren test*) con bloques por países. Puntuaciones ADCS-CGIC ≤4 indican mejora.

Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes del ensayo controlado con placebo de 24 semanas se presentan en la Tabla 3. Una mejora clínicamente significativa se definió *a priori* como una mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog, sin empeoramiento en ADCS-CGIC y ADCS-ADL.

**Tabla 3**

	<b>Pacientes con una respuesta clínicamente significativa (%)</b>		
	<b>Prometax parches transdérmicos 9,5 mg/24 h N = 251</b>	<b>Prometax cápsulas 12 mg/día N = 256</b>	<b>Placebo N = 282</b>
<b>Población ITT-LOCF</b>			
<b>Mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog sin empeoramiento en ADCS- CGIC y ADCS-ADL</b>	17,4	19,0	10,5
Valor p <i>versus</i> placebo	0,037*	0,004*	

\*p<0,05 *versus* placebo

Según la modelización compartimental, con Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico se alcanzó una exposición similar a la obtenida con una dosis oral de 12 mg/día.

Estudio con comparador activo de 48 semanas

Los pacientes incluidos en el estudio controlado con comparador activo tenían una puntuación basal en el MMSE de 10-24. El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de los parches transdérmicos de 13,3 mg/24 h frente al parche transdérmico de 9,5 mg/24 h durante una fase de tratamiento doble ciego de 48 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que demostraron un declive funcional y cognitivo después de una fase de tratamiento abierto de 24-48 semanas mientras estaban en tratamiento con una dosis de mantenimiento con el parche transdérmico de 9,5 mg/24 h. El declive funcional fue evaluado por el investigador y el declive cognitivo fue definido como una disminución en la puntuación MMSE >2 puntos desde la visita previa o una disminución >3 puntos desde el inicio. La eficacia se estableció por el uso de ADAS-Cog (Subescala Cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer, medida del rendimiento cognitivo basada en el rendimiento) y el ADCS-IADL (Impresión Clínica Global de Cambio del Estudio Cooperativo sobre la Enfermedad de Alzheimer, Actividades Instrumentales de la Vida Diaria), que evalúan las actividades instrumentales que incluyen el mantenimiento de las finanzas, preparación de la comida, hacer la compra, capacidad de orientación en los alrededores, capacidad de permanecer sin vigilancia. Los resultados a las 48 semanas obtenidos con estas dos herramientas de valoración se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Población/Visita		Prometax 15 cm <sup>2</sup> N = 265		Prometax 10 cm <sup>2</sup> N = 271		Prometax 15 cm <sup>2</sup>		Prometax 10 cm <sup>2</sup>	
		n	Media	n	Media	DLS M	95% IC	Valor p	
<b>ADAS-Cog</b>									
<b>LOCF</b>	Basal	264	34,4	268	34,9				
	DB- semana 48	264	38,5	268	39,7				
	Cambio	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1, 0,5)	0,227	
<b>ADCS-IADL</b>									
<b>LOCF</b>	Basal	265	27,5	271	25,8				
	Semana 48	265	23,1	271	19,6				
	Cambio	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8, 3,6)	0,002*	

IC – intervalo de confianza.

DLSM – Diferencia de los mínimos cuadrados promedio.

LOCF – Extrapolación de los datos de la última observación disponible.

Puntuaciones ADAS-cog: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Prometax 15 cm<sup>2</sup> comparado con Prometax 10 cm<sup>2</sup>.

Puntuaciones ADCS-AIDL: Una diferencia negativa en DLSM indica una mejoría mayor en Prometax 15 cm<sup>2</sup> comparado con Prometax 10 cm<sup>2</sup>.

N es el número de pacientes con una evaluación al inicio (última evaluación en la fase abierta inicial) y como mínimo 1 evaluación posterior (para LOCF).

DLSM, 95% IC, y el valor-p se basan en un modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) modelo ajustado por país y puntuación inicial de ADAS-cog.

\* p<0,05

Fuente: Estudio D2340-Tabla 11-6 y Tabla 11-7

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Prometax en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción de rivastigmina a partir de Prometax parches transdérmicos es lenta. Tras la primera dosis, se alcanzaron concentraciones plasmáticas detectables al cabo de 0,5-1 hora. La  $C_{max}$  se alcanzó a las 10-16 horas. Tras alcanzar el pico, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante el intervalo de administración de 24 horas. A dosis múltiples (como sucede en el estado estacionario), tras la sustitución del parche transdérmico anterior por el nuevo, las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente durante unos 40 minutos de media hasta que la absorción del nuevo parche transdérmico vuelve a ser más rápida que la eliminación y los niveles plasmáticos comienzan de nuevo a aumentar, alcanzando nuevamente el pico aproximadamente a las 8 horas. En el estado estacionario las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. Aunque el efecto es menos pronunciado que con la formulación oral, la exposición de rivastigmina ( $C_{max}$  y AUC) aumentó más que proporcionalmente en un factor de 2,6 y 4,9 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h y a 13,3 mg/24 h, respectivamente. El índice de fluctuación (IF), medida de la diferencia relativa entre las concentraciones pico y valle ( $[(C_{max}-C_{min})/C_{media}]$ ), fue de 0,58 para Prometax 4,6 mg/24 h parches transdérmicos, 0,77 para Prometax 9,5 mg/24 h parches transdérmicos y 0,72 para Prometax 13,3 mg/24 h parches transdérmicos, demostrándose, por tanto, una fluctuación mucho menor entre las concentraciones valle y pico que con la formulación oral (IF = 3,96 (6 mg/día) y 4,15 (12 mg/día)).

La dosis de rivastigmina liberada a partir del parche transdérmico a lo largo de 24 horas (mg/24 h) no puede directamente equipararse con la dosis (mg) de rivastigmina contenida en una cápsula, con respecto a la concentración plasmática alcanzada durante las 24 horas.

La variabilidad inter-individual de los parámetros farmacocinéticos de rivastigmina tras la administración de dosis únicas (normalizados a dosis/kg de peso corporal) fue del 43% ( $C_{max}$ ) y 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) tras la administración transdérmica, comparado con el 74% y 103%, respectivamente, tras la administración oral. En un ensayo con pacientes con demencia de Alzheimer, la variabilidad inter-individual de los parámetros en el estado estacionario fue como máximo del 45% ( $C_{max}$ ) y 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) con el uso del parche transdérmico, y del 71% y 73% respectivamente, tras la administración de la forma oral.

Se ha observado en pacientes con demencia de Alzheimer una relación entre la exposición al principio activo en el estado estacionario (rivastigmina y metabolito NAP226-90) y el peso corporal. En comparación con un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en estado estacionario aproximadamente se duplicarían en un paciente de 35 kg y se reducirían a la mitad en uno de 100 kg. Debido al marcado efecto del peso corporal en la exposición al principio activo, se recomienda una especial atención al ajuste de dosis (escalada) en pacientes con peso corporal muy bajo (ver sección 4.4.)

La exposición ( $AUC_{\infty}$ ) a rivastigmina (y a su metabolito NAP266-90) fue máxima tras aplicar el parche transdérmico en la parte superior de la espalda o del brazo o en el pecho y aproximadamente un 20-30% menor cuando se aplicó en el abdomen o en el muslo.

En pacientes con Alzheimer no hubo acumulación significativa en los niveles plasmáticos de rivastigmina o de su metabolito NAP266-90, excepto que los niveles plasmáticos del segundo día fueron mayores que en el primer día del tratamiento con parches transdérmicos.

### Distribución

La rivastigmina se une débilmente a proteínas (aproximadamente 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen de distribución aparente que oscila entre 1,8-2,7 l/kg.

## Biotransformación

La rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico. La velocidad de absorción es un factor limitante de la eliminación (cinética *flip-flop*), lo que explica la  $t_{1/2}$  más larga con el parche transdérmico (3,4 h) que con la administración oral o intravenosa (1,4 a 1,7 h). La vía principal del metabolismo de rivastigmina es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90. *In vitro* este metabolito produce una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%).

Basándonos en los estudios *in vitro*, no se espera interacción farmacocinética con medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas citocromos: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, o CYP2B6. Según la evidencia de estudios y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de la rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de la rivastigmina fue de aproximadamente 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg, que es consistente con la farmacocinética no lineal de rivastigmina, con incrementos más que proporcionales a la dosis, debido a la saturación de su eliminación.

El cociente de los valores del  $AUC_{\infty}$  del metabolito frente a la molécula padre fue cercano a 0,7 tras la administración del parche transdérmico frente a 3,5 tras la administración oral, lo que indica un metabolismo mucho menor con la administración tópica que con la oral. Se forma menos NAP226-90 tras la utilización del parche transdérmico, presumiblemente debido a la falta de metabolismo presistémico (primer paso hepático), en comparación con la administración oral.

## Eliminación

Se han detectado trazas de rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Tras la administración oral de rivastigmina marcada con  $^{14}C$ , la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces.

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=75 fumadores y 549 no fumadores) tras la administración de dosis de cápsulas orales de rivastigmina de hasta 12 mg/día.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta a la exposición a la rivastigmina en pacientes con Alzheimer tratados con Prometax parche transdérmico.

### *Insuficiencia hepática*

No se han llevado a cabo ensayos con Prometax parches transdérmicos en personas con insuficiencia hepática. Tras la administración oral de rivastigmina, el valor de la  $C_{max}$  fue aproximadamente un 60% superior y el valor de AUC aumentó a más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada que en sujetos sanos.

Tras una dosis única de 3 mg o de 6 mg, el aclaramiento medio oral de rivastigmina fue aproximadamente un 46-63% más bajo en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (n=10, puntuación Child-Pugh 5-12, comprobado mediante biopsia) que en voluntarios sanos (n=10).

### *Insuficiencia renal*

No se han llevado a cabo ensayos con Prometax parches transdérmicos en personas con insuficiencia renal. A partir de análisis poblacionales, el aclaramiento de creatinina no mostró ningún efecto claro en las concentraciones de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía oral y tópica en ratones, ratas, conejos, perros y cerdos *minipig* sólo evidenciaron efectos asociados con una acción farmacológica excesiva. No se observó toxicidad en los órganos diana. Las dosis oral y tópica en los estudios en animales estaban limitadas por la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

La rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, excepto en un test de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos periféricos a una dosis  $10^4$  veces superior a la exposición clínica prevista. El resultado del test de micronúcleos *in vivo* fue negativo. El metabolito principal NAP226-90 tampoco mostró potencial genotóxico.

No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios con administración oral y tópica en ratones y en un estudio en ratas con la dosis máxima tolerada por vía oral. La exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la exposición en humanos a las dosis más elevadas de rivastigmina cápsulas y parches transdérmicos.

En animales, la rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche materna. Estudios en ratas y conejas gestantes no indicaron potencial teratogénico de la rivastigmina por vía oral. En ensayos orales con ratas hembras y machos, no se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o sobre la función reproductora ni en la generación parental ni en la de las crías de los padres. No se han llevado a cabo estudios específicos de la administración tópica en animales gestantes.

Los parches transdérmicos de rivastigmina no presentaron fototoxicidad y se consideran no sensibilizantes. En algunos estudios de toxicidad dermatológica, se observó un leve efecto irritante en la piel de animales de laboratorio, incluidos los controles. Esto podría sugerir un potencial de Prometax parches transdérmicos para inducir eritemas leves en pacientes.

Se identificó un leve potencial de irritación en el ojo y en la mucosa en un ensayo en conejos. En consecuencia, tanto el paciente como su cuidador deben evitar el contacto con los ojos tras manipular el parche (ver sección 4.4.)



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Lámina externa

Lámina de polietileno tereftalato lacada

#### Reservorio del medicamento

Alfa-tocoferol

Poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato)

Copolímero acrílico

#### Matriz adhesiva

Alfa-tocoferol

Aceite de silicona

Dimeticona

#### Lámina de liberación

Película de poliéster recubierta de fluoropolímero

### **6.2 Incompatibilidades**

Para evitar interferencias con las propiedades adhesivas del parche transdérmico, no se deber usar ninguna crema, loción o polvos en la zona de la piel donde se vaya a aplicar el parche.

### **6.3 Período de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los parches transdérmicos de Prometax 9 mg/5 cm<sup>2</sup>, 18 mg/10 cm<sup>2</sup> y 27 mg/15 cm<sup>2</sup> están envasados individualmente en sobres sellados con calor, diseñados a prueba de niños, fabricados con un material multilaminado de papel/polietilentereftalato/aluminio/poliacrilonitrilo (PAN) (papel/PET/alu/PAN) o en sobres sellados con calor, a prueba de niños, fabricados con un laminado compuesto multicapas, que consiste en papel/polietileno tereftalato/polietileno/aluminio/poliamida (papel/PET/PE/alu/PA).

Se encuentran disponibles en envases que contienen 7 ó 30 sobres y en multienvases que contienen 60 ó 90 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Los parches transdérmicos utilizados se deben doblar por la mitad, con el lado adhesivo hacia dentro, meterlo en el sobre original y tirar de forma segura y fuera del alcance y vista de los niños.

La eliminación de parches transdérmicos utilizados o no utilizados se realizará de acuerdo con las normativas locales o devuelto a la farmacia.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico

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

Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico

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

Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/diciembre/1998  
Fecha de la última renovación: 21/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

### **Cápsulas duras**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

### **Solución oral**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

### **Parche transdérmico**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar los materiales educativos con las Autoridades Nacionales Competentes.

El TAC debe asegurar, después de comentarlo y acordarlo con las Autoridades Nacionales Competentes en cada Estado Miembro donde se comercialice Prometax parches, que los médicos que se espera que prescriban Prometax parches sean provistos de un paquete informativo que contenga los siguientes elementos:

- El Resumen de las Características del Producto
- Tarjeta recordatorio para el paciente
- Instrucciones para proporcionar a los pacientes y cuidadores la tarjeta recordatorio para el paciente

La tarjeta recordatorio para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.
- Solo un parche al día.
- No corte el parche en trozos.
- Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos.
- Como utilizar la tarjeta recordatorio para anotar la aplicación y la retirada del parche.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 1,5 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 cápsula contiene 1,5 mg de rivastigmina en forma de hidrogenotartrato de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tomar enteras sin abrir ni triturar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 1,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 1,5 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 3,0 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 cápsula contiene 3,0 mg de rivastigmina en forma de hidrogenotartrato de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tomar enteras sin abrir ni triturar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 3,0 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 3,0 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 4,5 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 cápsula contiene 4,5 mg de rivastigmina en forma de hidrogenotartrato de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tomar enteras sin abrir ni triturar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 4,5 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 6,0 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 cápsula contiene 6,0 mg de rivastigmina en forma de hidrogenotartrato de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
112 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Tomar enteras sin abrir ni triturar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 6,0 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 6,0 mg cápsulas duras  
rivastigmina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA Y ETIQUETA FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 2 mg/ml solución oral  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 2 mg de rivastigmina en forma de hidrogenotartrato de rivastigmina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: benzoato sódico (E211), ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína (E104) y agua purificada.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución oral

50 ml  
120 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Usar Prometax solución oral en el mes posterior a la primera apertura del frasco.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.  
Mantener en posición vertical.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 2 mg/ml solución oral [únicamente en la caja]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [únicamente en la caja]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC [únicamente en la caja]  
SN [únicamente en la caja]  
NN [únicamente en la caja]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 5 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de rivastigmina y libera 4,6 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 parches transdérmicos  
30 parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE INTERMEDIO DE UN MULTIENVASE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 5 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de rivastigmina y libera 4,6 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 parches transdérmicos. Componente de un multienvase. No se venden por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE UN MULTIENVASE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 5 cm<sup>2</sup> contiene 9 mg de rivastigmina y libera 4,6 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Multienvase: 60 (2 envases de 30) parches transdérmicos  
Multienvase: 90 (3 envases de 30) parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 4,6 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 parche transdérmico por sobre

**6. OTROS**

Póngase un parche al día. Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de rivastigmina y libera 9,5 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 parches transdérmicos  
30 parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE INTERMEDIO DE UN MULTIENVASE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de rivastigmina y libera 9,5 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 parches transdérmicos. Componente de un multienvase. No se venden por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE UN MULTIENVASE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup> contiene 18 mg de rivastigmina y libera 9,5 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Multienvase: 60 (2 envases de 30) parches transdérmicos  
Multienvase: 90 (3 envases de 30) parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 9,5 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 parche transdérmico por sobre

**6. OTROS**

Póngase un parche al día. Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR-CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 15 cm<sup>2</sup> contiene 27 mg de rivastigmina y libera 13,3 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 parches transdérmicos  
30 parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE INTERMEDIO DE UN MULTIENVASE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 15 cm<sup>2</sup> contiene 27 mg de rivastigmina y libera 13,3 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 parches transdérmicos. Componente de un multienvase. No se venden por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE UN MULTIENVASE (CON BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 parche transdérmico de 15 cm<sup>2</sup> contiene 27 mg de rivastigmina y libera 13,3 mg/24 h.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa-tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Multienvase: 60 (2 envases de 30) parches transdérmicos  
Multienvase: 90 (3 envases de 30) parches transdérmicos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Prometax 13,3 mg/24 h

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico  
rivastigmina

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía transdérmica.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 parche transdérmico por sobre

**6. OTROS**

Póngase un parche al día. Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**Prometax 1,5 mg cápsulas duras**

**Prometax 3,0 mg cápsulas duras**

**Prometax 4,5 mg cápsulas duras**

**Prometax 6,0 mg cápsulas duras**

rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Prometax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prometax
3. Cómo tomar Prometax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prometax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prometax y para qué se utiliza

El principio activo de Prometax es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a enfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Prometax permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

Prometax se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento. Las cápsulas y la solución oral también se pueden utilizar para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prometax

##### No tome Prometax

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Prometax) o a alguno de los demás componentes de este medicamento Prometax (incluidos en la sección 6).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tales como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas después de retirar el parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Prometax.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Prometax:

- si tiene o ha tenido alguna vez algún problema cardíaco como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación de QTc, antecedentes familiares de prolongación de QTc, torsade de pointes, o si tiene un nivel bajo en sangre de potasio o de magnesio.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Prometax durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

## **Niños y adolescentes**

Prometax no se debe utilizar en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## **Otros medicamentos y Prometax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Prometax no se debe administrar al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Prometax. Prometax podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Prometax no se debe administrar al mismo tiempo que metoclopramide (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar problemas como rigidez en las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Prometax, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Prometax puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax junto con beta bloqueantes (medicamentos como atenolol utilizados para tratar la hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar complicaciones como el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) que puede dar lugar a desmayos o pérdidas de conciencia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax junto con otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco o el sistema eléctrico del corazón (prolongación QT).

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, es necesario evaluar los beneficios del uso de Prometax frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Prometax durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No deberá dar el pecho durante el tratamiento con Prometax.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Prometax puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

## **3. Cómo tomar Prometax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cómo iniciar el tratamiento**

Su médico le indicará que dosis de Prometax debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de como responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6,0 mg dos veces al día.

Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Prometax durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

### **Toma de este medicamento**

- Informe a su cuidador que está tomando Prometax.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Prometax dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.
- Trague la cápsula entera con ayuda de líquido.
- No abra o triture la cápsula.

### **Si toma más Prometax del que debe**

Si accidentalmente toma más Prometax del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

### **Si olvidó tomar Prometax**

Si olvida su dosis de Prometax, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (nauseas), vómitos, diarrea

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor de estómago
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular

### **Pacientes con demencia o enfermedad de Parkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Ritmo cardíaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Latido cardíaco irregular y bajo control del movimiento

**Otros efectos adversos observados en Prometax parches transdérmicos y que pueden aparecer con las cápsulas duras:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.



## 5. Conservación de Prometax

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Prometax

- El principio activo es hidrogenotarttrato de rivastigmina.
- Los demás componentes son hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal, gelatina, amarillo óxido de hierro (E172), rojo óxido de hierro (E172), dióxido de titanio (E171) y shellac.

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

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

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

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Prometax 1,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color amarillo con una marca de impresión roja “ENA 713 1,5 mg” en el cuerpo.
- Prometax 3,0 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “ENA 713 3 mg” en el cuerpo.
- Prometax 4,5 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa y un cuerpo de color rojo con una marca de impresión blanca “ENA 713 4,5 mg” en el cuerpo.
- Prometax 6,0 mg cápsulas duras, contiene un polvo blanquecino a ligeramente amarillo, tiene una tapa de color rojo y un cuerpo de color naranja con una marca de impresión roja “ENA 713 6 mg” en el cuerpo.

Está acondicionado en blísters y está disponible en tres presentaciones diferentes (28, 56 ó 112 cápsulas), es posible que no todos estén disponibles en su país.

### Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 1500

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Prospecto: información para el usuario

### Prometax 2 mg/ml solución oral rivastigmina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Prometax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prometax
3. Cómo tomar Prometax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prometax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prometax y para qué se utiliza

El principio activo de Prometax es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo de sustancias denominadas inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a enfermedad de Parkinson, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Prometax permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

Prometax se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento. Las cápsulas y la solución oral también se pueden utilizar para el tratamiento de la demencia en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Prometax

##### No tome Prometax

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Prometax) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tales como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas después de retirar el parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no tome Prometax.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Prometax:

- si tiene o ha tenido alguna vez algún problema cardíaco como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación de QTc, antecedentes familiares de prolongación de QTc, torsade de pointes, o si tiene un nivel bajo en sangre de potasio o de magnesio.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del riñón.
- si tiene o ha tenido alguna vez (deterioro) de la función del hígado.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), vómitos y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha tomado Prometax durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

## **Niños y adolescentes**

Prometax no se debe utilizar en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## **Otros medicamentos y Prometax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Prometax no se debe administrar al mismo tiempo que otros medicamentos con efectos similares a los de Prometax. Prometax podría interferir con medicamentos anticolinérgicos (utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales, para el tratamiento del Parkinson o para prevenir los mareos de viaje).

Prometax no se debe administrar al mismo tiempo que metoclopramide (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar problemas como rigidez en las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está tomando Prometax, informe a su médico antes de que se le administre algún anestésico, ya que Prometax puede exagerar los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax junto con beta bloqueantes (medicamentos como atenolol utilizados para tratar la hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar complicaciones como el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) que puede dar lugar a desmayos o pérdidas de conciencia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax junto con otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco o el sistema eléctrico del corazón (prolongación QT).

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada, es necesario evaluar los beneficios del uso de Prometax frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Prometax durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No deberá dar el pecho durante el tratamiento con Prometax.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Prometax puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si se siente mareado o dormido, no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

### **Prometax contiene benzoato sódico (E211) y sodio**

Uno de los ingredientes inactivos de Prometax solución oral es el benzoato sódico (E211). El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas. Este medicamento contiene 3 mg de benzoato sódico (E211) en cada 3 ml de solución oral.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Prometax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cómo iniciar el tratamiento**

Su médico le indicará que dosis de Prometax debe tomar.

- Normalmente el tratamiento se empieza con una dosis baja.
- Su médico lentamente le aumentará la dosis dependiendo de como responde al tratamiento.
- La dosis más alta que deberá tomar es 6,0 mg dos veces al día.

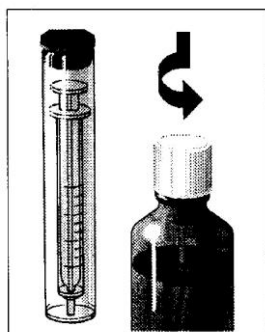
Su médico regularmente controlará si el medicamento le está funcionando. Su médico también le controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Si no ha tomado Prometax durante más de tres días, no tome la próxima dosis hasta que lo haya consultado a su médico.

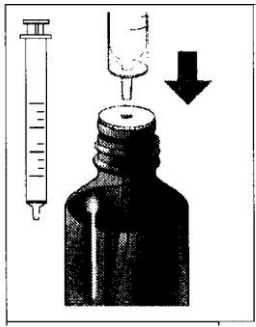
### **Toma de este medicamento**

- Informe a su cuidador que está tomando Prometax.
- Para beneficiarse de su medicamento, tómelo cada día.
- Tome Prometax dos veces al día (por la mañana y por la noche), con las comidas.

### **Como utilizar este medicamento**



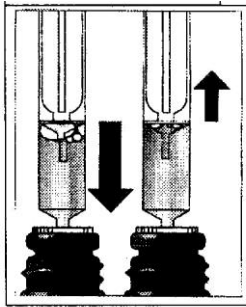
1. Preparación del frasco y la jeringa
  - Saque la jeringa de su estuche protector.
  - Para abrir el frasco aprete hacia abajo y gire el cierre de seguridad para niños.



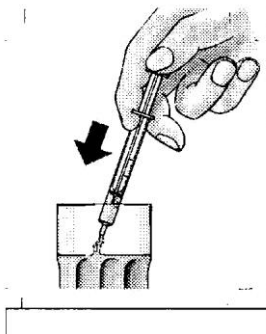
2. Acoplamiento de la jeringa con el frasco
- Apriete la cánula de la jeringa en el orificio del obturador.



3. Llenado de la jeringa
- Tire del émbolo hacia arriba hasta que llegue a la marca correspondiente a la dosis que su médico le ha prescrito.



4. Eliminación de las burbujas
- Empuje el émbolo hacia abajo y tírelo hacia arriba unas cuantas veces para eliminar las burbujas de gran tamaño.
  - La presencia de algunas pequeñas burbujas carece de importancia y no afecta en modo alguno a la dosis.
  - Compruebe que la dosis aún es la correcta.
  - Entonces separe la jeringa del frasco.



5. Toma de su medicamento
- Tome su medicamento directamente de la jeringa.
  - También puede mezclar el medicamento con un poco de agua. Remueva y beba la mezcla completamente.



6. Después de utilizar la jeringa
- Limpie el exterior de la jeringa con un paño limpio.
  - Entonces vuelva a poner la jeringa en su estuche protector.
  - Ponga el cierre de seguridad para niños en la botella para cerrarla.

**Si toma más Prometax del que debe**

Si accidentalmente toma más Prometax del que debiera, informe a su médico. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente dosis superiores han sufrido sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea, tensión arterial alta y alucinaciones. Puede producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

**Si olvidó tomar Prometax**

Si olvida su dosis de Prometax, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de mareo
- Pérdida de apetito
- Problemas de estómago como sensación de mareo (nauseas), vómitos, diarrea

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sudoración
- Dolor de cabeza
- Ardor de estómago
- Pérdida de peso
- Dolor de estómago
- Sensación de agitación
- Sensación de cansancio o debilidad
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Disminución del apetito
- Pesadillas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Desmayos o caídas accidentales
- Cambios en el funcionamiento de su hígado

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dolor torácico
- Rash cutáneo, picor
- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlceras en su estómago o intestino



**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Infección del tracto urinario
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Problemas con su ritmo cardiaco tales como ritmo cardiaco rápido o lento
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor fuerte en la parte alta del estómago, a menudo con sensación de mareo (náuseas) o vómitos
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vómitos intensos que pueden provocar desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarilleamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Agresividad, sensación de inquietud
- Ritmo cardíaco irregular

#### **Pacientes con demencia o enfermedad de Parkinson**

Estos pacientes experimentan algunos efectos adversos más frecuentemente y también tienen algunos efectos adversos adicionales:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Temblor
- Desmayos
- Caídas accidentales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ansiedad
- Sensación de intranquilidad
- Ritmo cardiaco lento y rápido
- Dificultad para dormir
- Excesiva saliva y deshidratación
- Movimientos anormalmente lentos o movimientos que no puede controlar
- Empeoramiento de los signos de la enfermedad de Parkinson o desarrollo de síntomas similares – tales como rigidez muscular, dificultad para realizar movimientos y debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Latido cardiaco irregular y bajo control del movimiento

**Otros efectos adversos observados en Prometax parches transdérmicos y que pueden aparecer con la solución oral:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Confusión grave
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Si experimenta alguno de estos efectos adversos, contacte con su médico ya que puede requerir asistencia médica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Prometax**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar ni congelar.
- Mantener en posición vertical.
- Usar Prometax solución oral en el mes posterior a la primera apertura del frasco.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Prometax**

- El principio activo es rivastigmina hidrogenotratrato. Cada ml contiene rivastigmina hidrogenotratrato equivalente a 2,0 mg de rivastigmina base.
- Los demás componentes son benzoato sódico (E211), ácido cítrico, citrato sódico, colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104) y agua purificada.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Prometax solución oral se presenta en forma de solución transparente, amarilla (2,0 mg/ml rivastigmina base) de 50 ml o 120 ml en frascos de vidrio ámbar con cierre de seguridad para niños, disco de espuma, tubo sumergido y obturador de autoalineación. Junto con la solución oral se incluye una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

### **Responsable de la fabricación**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Prospecto: información para el usuario

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Prometax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Prometax
3. Cómo usar Prometax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prometax
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prometax y para qué se utiliza

El principio activo de Prometax es rivastigmina.

La rivastigmina pertenece al grupo los inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencia de Alzheimer, determinadas células nerviosas mueren en el cerebro, provocando bajos niveles de neurotransmisores de acetilcolina (una sustancia que permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas). La rivastigmina actúa bloqueando las enzimas que rompen la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Bloqueando estas enzimas, Prometax permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Prometax se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave, un trastorno progresivo del cerebro que afecta gradualmente a la memoria, capacidad intelectual y el comportamiento.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Prometax

##### No use Prometax

- si es alérgico a la rivastigmina (el principio activo de Prometax) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a un medicamento similar (derivados del carbamato).
- si tiene una reacción de la piel que se extiende más allá del tamaño del parche, si hay una reacción local más intensa (tales como ampollas, inflamación de la piel en aumento, hinchazón) y si no hay mejoría durante las 48 horas después de retirar el parche transdérmico.

Si se encuentra en algunas de estas situaciones, informe a su médico y no utilice Prometax parches transdérmicos.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Prometax:

- si tiene o ha tenido alguna vez algún problema cardíaco como ritmo cardíaco (pulso) irregular o lento, prolongación de QTc, antecedentes familiares de prolongación de QTc, torsade de pointes, o si tiene un nivel bajo en sangre de potasio o de magnesio.
- si tiene o ha tenido alguna vez úlcera de estómago activa.
- si tiene o ha tenido alguna vez dificultades al orinar.
- si tiene o ha tenido alguna vez convulsiones.
- si tiene o ha tenido alguna vez asma o una enfermedad respiratoria grave.
- si sufre temblores.
- si tiene peso corporal bajo.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como sensación de mareo (náuseas), mareo (vómitos) y diarrea. Podría deshidratarse (pérdida de gran cantidad de fluido) si los vómitos o diarrea son prolongados.
- si tiene problemas del hígado (insuficiencia hepática).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, puede que su médico considere necesario realizar un mayor seguimiento mientras esté en tratamiento.

Si no ha utilizado los parches durante más de tres días, no se ponga otro sin antes consultarlo con su médico.

## **Niños y adolescentes**

Prometax no se debe utilizar en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## **Otros medicamentos y Prometax**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Prometax podría interferir con medicamentos anticolinérgicos algunos de los cuales son medicamentos utilizados para aliviar los calambres o espasmos estomacales (p.ej. dicyclomina), para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p.ej. amantadina) o para prevenir los mareos por movimiento (p.ej. difenhidramina, escopolamina, o meclizina).

Prometax parches transdérmicos no se debe administrar al mismo tiempo que metoclopramide (un medicamento utilizado para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar problemas como rigidez en las extremidades y temblor de manos.

En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica mientras está utilizando Prometax parches transdérmicos, informe a su médico de que lo está utilizando, ya que puede potenciar excesivamente los efectos de algunos relajantes musculares de la anestesia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax parches transdérmicos junto con beta bloqueantes (medicamentos como atenolol utilizados para tratar la hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas). La toma de los dos medicamentos juntos puede causar complicaciones como el descenso de la frecuencia cardíaca (bradicardia) que puede dar lugar a desmayos o pérdidas de conciencia.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prometax junto con otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco o el sistema eléctrico del corazón (prolongación QT).

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada es necesario evaluar los beneficios del uso de Prometax frente a los posibles efectos adversos para el feto. No se debe utilizar Prometax durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No debe dar el pecho durante su tratamiento con Prometax parches transdérmicos.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir o utilizar maquinaria de manera segura. Prometax parches transdérmicos puede causar mareos y confusión grave. Si se siente mareado o confuso no conduzca ni utilice maquinaria ni desarrolle otras tareas que requieran su atención.

## **3. Cómo usar Prometax**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Prometax parches transdérmicos indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **IMPORTANTE:**

- **Quítese el parche anterior antes de ponerse UN parche nuevo.**
- **Solo un parche al día.**
- **No corte el parche en trozos.**
- **Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos.**

### **Cómo iniciar el tratamiento**

Su médico le indicará la dosis de Prometax parche transdérmico más adecuada en su caso.

- Normalmente se comienza el tratamiento con Prometax 4,6 mg/24 h.
- La dosis diaria habitual recomendada es Prometax 9,5 mg/24 h. Si esta dosis es bien tolerada, el médico que lo trata puede considerar incrementar la dosis a 13,3 mg/24 h.
- Lleve sólo un Prometax parche al mismo tiempo y sustituya el parche por otro nuevo a las 24 horas.

Durante el tratamiento, su médico podría ajustar la dosis dependiendo de sus necesidades individuales.

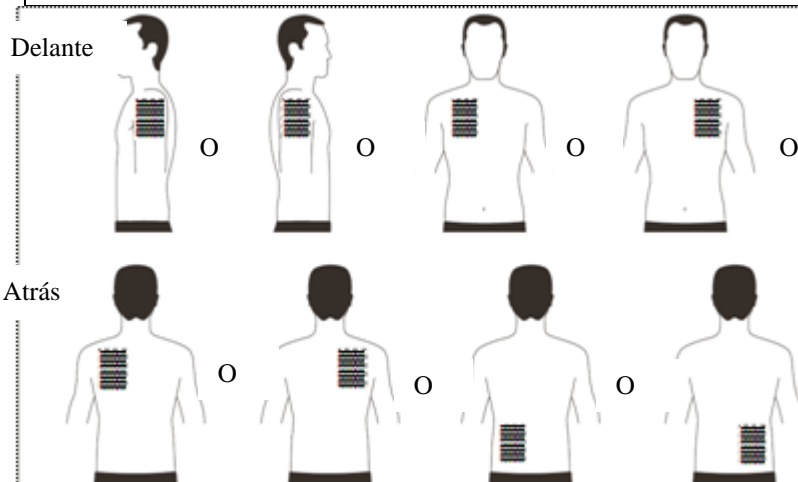
Si no ha utilizado los parches durante más de tres días, no se ponga otro antes de que lo haya consultado a su médico. El tratamiento con parche transdérmico se puede reiniciar a la misma dosis si el tratamiento no se interrumpe durante más de tres días. De lo contrario, su médico le hará reiniciar su tratamiento con Prometax 4,6 mg/24 h.

Prometax se puede utilizar con alimentos, bebida y alcohol.

### Dónde colocar su Prometax parche transdérmico

- Antes de ponerse un parche, asegúrese que la piel esté limpia, seca y sin pelo, sin polvos, aceite, hidratante o loción que impidan que el parche se pegue bien a la piel, sin cortes, enrojecimientos o irritaciones.
- **Quítese cuidadosamente cualquier parche que lleve antes de ponerse uno nuevo.** El llevar múltiples parches en su cuerpo podría exponerlo a una cantidad excesiva de este medicamento y esto podría ser potencialmente peligroso.
- Póngase **solo UN** parche al día en **UNA SOLA** de las posibles zonas como se muestra en los siguientes diagramas:
  - parte superior izquierda **o** parte superior derecha del brazo
  - parte superior izquierda **o** parte superior derecha del pecho (**evitando los senos en mujeres**)
  - parte superior izquierda **o** parte superior derecha de la espalda
  - parte inferior izquierda **o** parte inferior derecha de la espalda

**Cada 24 horas quítese el parche previo antes de ponerse UN parche nuevo en SOLO UNA de las siguientes zonas posibles.**



Cada vez que se cambie el parche, se debe quitar el parche del día anterior antes de ponerse el nuevo parche en un lugar diferente de la piel (por ejemplo un día en el lado derecho del cuerpo y al día siguiente en el lado izquierdo; o un día en la parte superior del cuerpo y al día siguiente en la parte inferior). Espere al menos 14 días para volver a ponerse un parche nuevo exactamente en la misma área de piel.

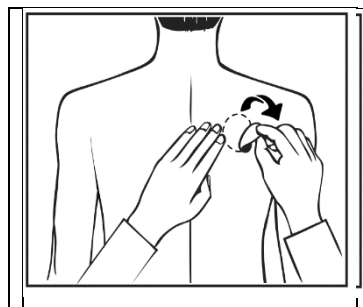


### Cómo aplicar su Prometax parche transdérmico

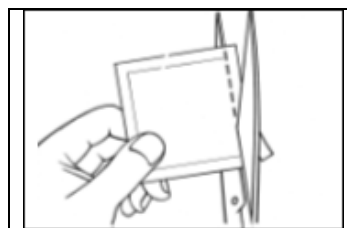
Los parches de Prometax son de plástico fino y opaco y se pegan a la piel. Cada parche se encuentra en un sobre que lo protege hasta que se lo vaya a poner. No abra el sobre ni saque el parche hasta el momento de ponérselo.

Quítese cuidadosamente el parche existente antes de ponerse uno nuevo.

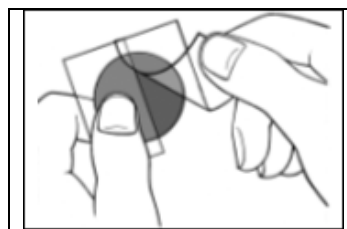
Los pacientes que inician el tratamiento por primera vez y para pacientes que reinician el tratamiento con Prometax después de la interrupción del tratamiento, deben empezar por la segunda figura.



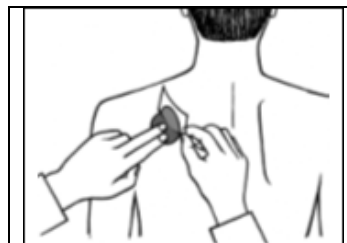
- Cada parche se encuentra en un sobre protector individual. Sólo se debe abrir el sobre cuando vaya a ponerse el parche. Corte el sobre a lo largo de la línea de puntos con unas tijeras y saque el parche del sobre.



- Una lámina protectora dividida en dos hojas cubre el lado adhesivo del parche. Quite la primera hoja de la lámina sin tocar con los dedos el lado adhesivo del parche.



- Coloque el lado adhesivo del parche sobre la parte superior o inferior de la espalda o en la parte superior del brazo o en el pecho (evitando los senos en mujeres) y a continuación quite la segunda hoja de la lámina protectora.



- Presione firmemente el parche contra la piel con la palma de la mano durante un mínimo de 30 segundos y asegúrese de que los bordes se han pegado bien.



Si esto le ayuda, puede escribir sobre el parche, por ejemplo, el día de la semana, con un bolígrafo de punta fina redondeada.

Debe llevar puesto el parche continuamente hasta el momento de cambiarlo por otro nuevo. Cuando se ponga un nuevo parche, puede probar con diferentes zonas para encontrar las que le resulten más cómodas y donde la ropa no roce con el parche.

### Cómo quitar su Prometax parche transdérmico

Tire suavemente de uno de los bordes del parche para despegarlo lentamente de la piel. Si quedan residuos adhesivos sobre la piel, empape el área con agua tibia y jabón suave o utilice aceite de bebé para eliminarlo. No se debe utilizar alcohol o otros líquidos disolventes (quitaesmaltes de uñas o otros disolventes).

Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

#### **¿Puede llevar su Prometax parche transdérmico cuando se bañe, nade o se exponga al sol?**

- El baño, la natación o la ducha no deberían afectar al parche. Asegúrese de que no se despegue parcialmente mientras realice estas actividades.
- No exponga al parche a una fuente de calor externa (p.ej. luz solar excesiva, sauna, solarium) durante periodos de tiempo largos.

#### **Qué hacer si se le cae un parche**

Si se le cayera un parche, póngase uno nuevo para el resto de ese día y cámbielo al día siguiente a la hora habitual.

#### **Cuándo y durante cuánto tiempo debe ponerse su Prometax parche transdérmico**

- Para beneficiarse de su tratamiento debe ponerse un nuevo parche cada día, preferiblemente a la misma hora.
- Lleve sólo un Prometax parche al mismo tiempo y sustituya el parche por otro nuevo a las 24 horas.

#### **Si usa más Prometax del que debe**

Si accidentalmente se ha puesto más de un parche, quite todos los parches de la piel e informe de ello a su médico. Es posible que necesite atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente cantidades demasiado altas de Prometax por vía oral han tenido sensación de malestar (náuseas), vómitos, diarrea, tensión alta y alucinaciones. Pueden producirse también un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y desmayos.

#### **Si olvidó usar Prometax**

Si se da cuenta que ha olvidado ponerse un parche, póngaselo inmediatamente. Al día siguiente póngase el siguiente parche a la hora habitual. No se ponga dos parches para compensar el que olvidó.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Prometax**

Informe a su médico o farmacéutico si deja de utilizar los parches.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Prometax parches transdérmicos puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener efectos adversos con más frecuencia al empezar su tratamiento o cuando su dosis sea aumentada. Generalmente, los efectos adversos lentamente desaparecerán a medida que su organismo vaya acostumbrándose al medicamento.

**Si advierte alguno de los siguientes efectos adversos que pueden ser graves, quítese el parche e informe inmediatamente a su médico.**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Pérdida de apetito
- Sensación de mareo
- Sensación de agitación o adormecimiento
- Incontinencia urinaria (imposibilidad de detener adecuadamente la orina).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Problemas con el ritmo de su corazón tales como ritmo cardiaco lento
- Ver cosas que realmente no existen (alucinaciones)
- Úlcera de estómago
- Deshidratación (pérdida de gran cantidad de fluido)
- Hiperactividad (alto nivel de actividad, inquietud)
- Agresividad

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Caídas

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Rigidez de los brazos y piernas
- Temblor en las manos

**No conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción alérgica donde se aplicó el parche, tales como ampollas o inflamación de la piel
- Empeoramiento de los signos de enfermedad de Parkinson – tales como temblor, rigidez y dificultad de movimiento
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor de la parte alta del estómago, frecuentemente acompañado de sensación de mareo (náuseas) o mareo (vómitos)
- Ritmo cardiaco rápido o irregular
- Tensión arterial alta
- Crisis epilépticas(convulsiones)
- Trastornos hepáticos (coloración amarillenta de la piel, amarillamiento del blanco de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicables, vómitos, cansancio y pérdida de apetito)
- Cambios en los análisis que muestran el funcionamiento de su hígado
- Sensación de inquietud
- Pesadillas

Si nota alguno de los efectos adversos listados arriba, quítese el parche e informe inmediatamente a su médico.

**Otros efectos adversos experimentados con Prometax cápsulas o solución oral y que pueden tener lugar con los parches:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Excesiva saliva
- Pérdida de apetito
- Sensación de agitación
- Sensación de malestar general
- Temblor o sensación de confusión
- Aumento de la sudoración

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Ritmo cardiaco irregular (p.ej. ritmo cardiaco rápido)
- Dificultad para dormir
- Caídas accidentales

**Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Crisis epilépticas (convulsiones)
- Úlcera en el intestino
- Dolor de pecho – causado probablemente por espasmo en el corazón

**Muy raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Tensión arterial alta
- Inflamación del páncreas – los signos incluyen dolor grave de la parte alta del estómago frecuentemente con sensación de mareo (náuseas) o mareo (vómitos)
- Sangrado gastrointestinal – se manifiesta como sangre en las heces o al vomitar
- Ver cosas que no existen (alucinaciones)
- Algunas personas que han estado intensamente mareados (vómitos) han tenido desgarro de parte del tubo digestivo que conecta su boca con su estómago (esófago)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Prometax**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.
- Conservar el parche transdérmico dentro del sobre hasta su uso.
- No utilizar ningún parche si observa que está dañado o muestra signos de manipulación.
- Tras quitarse un parche, dóblelo por la mitad con el lado adhesivo hacia dentro y presione. Tras introducirlo en el sobre original, al deshacerse del parche asegúrese de que quede fuera del alcance de los niños. Después de quitarse el parche no se toque los ojos, y lávese bien las manos con agua y jabón. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Prometax**

- El principio activo es rivastigmina.
  - Prometax 4,6 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche liberando 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas, mide 5 cm<sup>2</sup> y contiene 9 mg de rivastigmina.
  - Prometax 9,5 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche liberando 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas, mide 10 cm<sup>2</sup> y contiene 18 mg de rivastigmina.
  - Prometax 13,3 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche liberando 13,3 mg de rivastigmina en 24 horas, mide 15 cm<sup>2</sup> y contiene 27 mg de rivastigmina.
- Los demás componentes son lámina de polietileno tereftalato lacada, alfa tocoferol, poli-(butilmetacrilato, metilmetacrilato), copolímero acrílico, aceite de silicona, dimeticona, película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Parche transdérmico fino compuesto por tres capas. La capa externa es de color beis y está marcada con:

- «Prometax», «4.6 mg/24 h» y «AMCX».
- «Prometax», «9.5 mg/24 h» y «BHDI».
- «Prometax», «13.3 mg/24 h» y «CNFU».

Cada sobre contiene un parche transdérmico. Los parches se encuentran disponibles en envases que contienen 7 ó 30 sobres y en multienvases que contienen 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

#### **Responsable de la fabricación**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 221 421 658

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

#### **Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5 33 8200

#### **España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

#### **Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 3483

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz SRL Romania  
Tel: +40 21 40751 83

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +386 1 580 33 27

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. organizačná zložka  
Tel: + 421 2 4820 0600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +45 6 395 10 00

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 6 395 10 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698020

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>