

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Prometax 1,5 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 1,5 mg Rivastigmin.

Prometax 3,0 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 3,0 mg Rivastigmin.

Prometax 4,5 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 4,5 mg Rivastigmin.

Prometax 6,0 mg Hartkapseln

Eine Kapsel enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 6,0 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Prometax 1,5 mg Hartkapseln

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit gelbem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 1,5 mg“ auf dem Unterteil.

Prometax 3,0 mg Hartkapseln

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit orangem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 3 mg“ auf dem Unterteil.

Prometax 4,5 mg Hartkapseln

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und Unterteil, mit weißem Aufdruck „ENA 713 4,5 mg“ auf dem Unterteil.

Prometax 6,0 mg Hartkapseln

Gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 6 mg“ auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

Dosierung

Rivastigmin sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt werden.

Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Prometax Kapseln können jedoch bei dieser Patientengruppe unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Prometax abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren möglicherweise an Gewicht. Cholinesteraseinhibitoren, darunter auch Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Eine QT-Verlängerung des Elektrokardiogramms kann bei Patienten auftreten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender oder familiärer QTc-Verlängerung oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Eine klinische Überwachung (EKG) kann ebenfalls erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-

Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7% der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0% unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Prometax kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es

ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38%) und Erbrechen (23%), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit Prometax behandelt wurden.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Verminderter Appetit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	

Häufig	Alpträume
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden mit Prometax transdermalen Pflastern beobachtet: Delir, Fieber, verminderter Appetit, Harninkontinenz (häufig), psychomotorische Überaktivität (gelegentlich), Erythem, Urtikaria, Hautbläschen, allergische Dermatitis (nicht bekannt).

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Prometax Kapseln behandelt wurden.

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Häufig	Visuelle Halluzination
Häufig	Depression
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Häufig	Hypokinesie
Häufig	Zahnradphänomen
Gelegentlich	Dystonie
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Nicht bekannt	Allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Stürze
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Gangstörungen
Häufig	Parkinsongang

Folgende weitere Nebenwirkung wurde in einer Studie an Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet, die mit Prometax transdermalen Pflastern behandelt wurden: Agitiertheit (häufig).

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Prometax an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

Tabelle 3

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)
Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)
Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über

einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40% herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24.

Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über 26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug

die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6–12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

Tabelle 4

	Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
Bewertungsskala	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10%	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

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

Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

Tabelle 5

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5

Adjustierter Behandlungs- unterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹	n/a <0,001 ²
---	--	----------------------------

¹ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

²zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

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

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Demenz in Zusammen- hang mit Parkinson- Erkrankung	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungs- unterschied	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungs- unterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prometax eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-

Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36%±13%. Die Einnahme von Rivastigmin mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption ($t_{\max}$) um 90 Minuten, vermindert den $C_{\max}$ -Wert und erhöht den AUC-Wert um etwa 30%.

Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40%. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10%).

In-vitro-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ^{14}C -Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ($n = 75$ Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die $C_{\max}$ von Rivastigmin etwa 60% höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulus konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Eltern- noch bei der Nachkommen-Generation.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus durchsichtiger PVC-Basisfolie mit blauer Deckfolie mit je 14 Kapseln. Jede Faltschachtel enthält 28, 56 oder 112 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Prometax 1,5 mg Hartkapseln

EU/1/98/092/001-3

Prometax 3,0 mg Hartkapseln

EU/1/98/092/004-6

Prometax 4,5 mg Hartkapseln

EU/1/98/092/007-9

Prometax 6,0 mg Hartkapseln

EU/1/98/092/010-12

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat) entsprechend 2 mg Rivastigmin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

3 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 3 mg Natriumbenzoat (E211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien zu stellen. Eine Therapie mit Rivastigmin darf nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die regelmäßig die Medikamenteneinnahme des Patienten überwacht.

Dosierung

Rivastigmin Lösung zum Einnehmen sollte zweimal täglich, mit dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Die verordnete Menge an Lösung muss mit der beigegefügt Dosierpipette aus der Flasche entnommen werden. Aus der Dosierpipette kann Rivastigmin Lösung zum Einnehmen direkt eingenommen werden. Gleiche mg-Dosen Rivastigmin Lösung zum Einnehmen und Rivastigmin Hartkapseln können gegeneinander ausgetauscht werden.

Anfangsdosis

1,5 mg zweimal täglich.

Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg zweimal täglich. Wenn diese Dosis nach mindestens zweiwöchiger Behandlung gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können weitere Dosissteigerungen auf 4,5 mg und dann 6 mg zweimal täglich erfolgen, wobei die Abstände zwischen den Dosissteigerungen mindestens zwei Wochen betragen sollen.

Falls während der Behandlung Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust oder bei Patienten mit Parkinson-Demenz eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome (z. B. des Tremors) beobachtet werden, können eine oder mehrere Einzelgaben ausgelassen werden. Bestehen die Nebenwirkungen trotzdem weiter, sollte vorübergehend auf die zuvor gut vertragene Dosierung zurückgegangen oder die Behandlung abgebrochen werden.

Erhaltungsdosis

Die wirksame Dosis beträgt 3 bis 6 mg zweimal täglich; für eine optimale Therapie sollten die Patienten die individuell höchste, noch gut verträgliche Dosis erhalten. Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 6 mg zweimal täglich.

Die Erhaltungstherapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Daher sollte der klinische Nutzen von Rivastigmin regelmäßig beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, die mit weniger als 3 mg zweimal täglich behandelt werden. Wenn sich nach dreimonatiger Behandlung mit der Erhaltungsdosis die Progression der Demenzsymptomatik nicht günstig entwickelt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Eine Beendigung der Therapie ist auch in Betracht zu ziehen, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht mehr nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf Rivastigmin kann nicht für jeden Einzelfall vorhergesagt werden. Bei Parkinson-Patienten mit mittelschwerer Demenz wurde jedoch ein größerer Behandlungseffekt gesehen, ebenso bei Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Erfolg der Behandlung wurde in placebokontrollierten Studien nicht über 6 Monate hinaus untersucht.

Wiederaufnahme der Behandlung

Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg wieder aufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosistitration wie oben angegeben erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leicht bis mittelschwer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel in diesen Patientengruppen sollten jedoch die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden, da bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen verstärkt dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Prometax orale Lösung kann jedoch bei dieser Patientengruppe unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, sollte sie mit einer Dosis von zweimal täglich

1,5 mg wieder aufgenommen werden, um möglicherweise auftretende Nebenwirkungen (z. B. Erbrechen) zu vermindern.

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend instruiert werden.

Dosistitration: Kurz nach einer Dosissteigerung wurden Nebenwirkungen beobachtet, wie z. B. Bluthochdruck und Halluzinationen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. eine Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome, insbesondere des Tremors, bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Diese Nebenwirkungen können nach einer Dosisreduktion zurückgehen. In anderen Fällen wurde Prometax abgesetzt (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können besonders zu Beginn der Therapie und/oder bei Dosissteigerung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verlieren möglicherweise an Gewicht. Cholinesteraseinhibitoren, darunter auch Rivastigmin, wurden mit dem Gewichtsverlust bei diesen Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Im Falle von schwerem Erbrechen unter Behandlung mit Rivastigmin muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Solche Fälle scheinen insbesondere nach Dosissteigerung oder unter hohen Dosen von Rivastigmin aufzutreten.

Eine QT-Verlängerung des Elektrokardiogramms kann bei Patienten auftreten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender oder familiärer QTc-Verlängerung oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt,

Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Eine klinische Überwachung (EKG) kann ebenfalls erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rivastigmin ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Reizleitungsstörungen (sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Rivastigmin kann die Magensäuresekretion erhöhen. Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Cholinesterasehemmer sind bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Cholinomimetika können Harnstauung und Krampfanfälle auslösen oder verstärken. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit einer Neigung zu solchen Erkrankungen behandelt werden.

Die Anwendung von Rivastigmin bei Patienten mit schweren Formen von Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht. Deshalb wird bei diesen Patientengruppen die Anwendung nicht empfohlen.

Wie andere Cholinomimetika kann Rivastigmin extrapyramidale Symptome verschlimmern oder hervorrufen. Eine Verschlechterung des Zustandes (u. a. Bradykinesie, Dyskinesie, abnormaler Gang) und ein vermehrtes Auftreten oder eine Verstärkung des Tremors wurden bei Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies führte in einigen Fällen zum Absetzen von Rivastigmin (z. B. Absetzen wegen Tremors bei 1,7% der Patienten unter Rivastigmin gegenüber 0% unter Placebo). Eine Überwachung dieser Nebenwirkungen wird empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit müssen genau eingehalten werden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Prometax kann in dieser Patientenpopulation angewendet werden, eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Einer der Hilfsstoffe in Prometax Lösung zum Einnehmen ist Natriumbenzoat (E211). Benzoesäure kann leicht reizend auf Haut, Augen und Schleimhäute wirken.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase kann Rivastigmin während einer Anästhesie die Wirkungen von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp verstärken. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerungs- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Schwindel und Somnolenz

hervorrufen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (38%) und Erbrechen (23%), insbesondere während der Titrationsphase. Weibliche Patienten zeigten sich in den klinischen Studien empfindlicher in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust als männliche.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 und Tabelle 2 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Alzheimer-Demenz aufgetreten, die mit Prometax behandelt wurden.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Häufig	Verminderter Appetit
Nicht bekannt	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Alpträume
Häufig	Agitiertheit
Häufig	Verwirrtheit
Häufig	Angstgefühle
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression
Sehr selten	Halluzinationen
Nicht bekannt	Aggression, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Somnolenz
Häufig	Tremor
Gelegentlich	Synkopen
Selten	Krampfanfälle
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung)
Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen	
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie)

Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Selten	Magen- und Duodenalulcera
Sehr selten	Gastrointestinale Blutungen
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Einige Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberfunktionswerte
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Selten	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus, allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Unwohlsein
Gelegentlich	Stürze
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden mit Prometax transdermalen Pflastern beobachtet: Delir, Fieber, verminderter Appetit, Harninkontinenz (häufig), psychomotorische Überaktivität (gelegentlich), Erythem, Urtikaria, Hautbläschen, allergische Dermatitis (nicht bekannt).

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Parkinson-Demenz berichtet wurden, die mit Prometax Kapseln behandelt wurden.

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angstgefühle
Häufig	Ruhelosigkeit
Häufig	Visuelle Halluzination
Häufig	Depression
Nicht bekannt	Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Schwindel
Häufig	Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)
Häufig	Bradykinesie
Häufig	Dyskinesie
Häufig	Hypokinesie
Häufig	Zahnradphänomen
Gelegentlich	Dystonie

Nicht bekannt	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie
Gelegentlich	Vorhofflimmern
Gelegentlich	AV-Block
Nicht bekannt	Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Sehr häufig	Erbrechen
Häufig	Durchfall
Häufig	Bauchschmerzen und Dyspepsie
Häufig	Gesteigerte Speicheldrüsensekretion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Nicht bekannt	Allergische Dermatitis (disseminiert)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Stürze
Häufig	Müdigkeit und Asthenie
Häufig	Gangstörungen
Häufig	Parkinsongang

Folgende weitere Nebenwirkung wurde in einer Studie an Patienten mit Parkinson-Demenz beobachtet, die mit Prometax transdermalen Pflastern behandelt wurden: Agitiertheit (häufig).

In Tabelle 3 sind die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten aus der klinischen Studie über 24 Wochen mit Prometax an Patienten mit Parkinson-Demenz aufgelistet, bei denen vorher definierte Nebenwirkungen auftraten, die eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können.

Tabelle 3

Vordefinierte Nebenwirkungen, die bei Demenz-Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik widerspiegeln können	Prometax n (%)	Placebo n (%)
Gesamtzahl untersuchter Patienten	362 (100)	179 (100)
Gesamtzahl Patienten mit vorher definiertem(n) Ereignis(sen)	99 (27,3)	28 (15,6)
Tremor	37 (10,2)	7 (3,9)
Sturz	21 (5,8)	11 (6,1)
Parkinson-Erkrankung (Verschlechterung)	12 (3,3)	2 (1,1)
Gesteigerte Speicheldrüsensekretion	5 (1,4)	0
Dyskinesie	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismus	8 (2,2)	1 (0,6)
Hypokinesie	1 (0,3)	0
Bewegungsstörung	1 (0,3)	0
Bradykinesie	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonie	3 (0,8)	1 (0,6)
Abnormer Gang	5 (1,4)	0
Muskelstarre	1 (0,3)	0
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	2 (1,1)

Skelettmuskelsteife	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Motorische Störung	1 (0,3)	0

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, in den folgenden 24 Stunden die weitere Einnahme von Rivastigmin auszusetzen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Ggf. sollte bei anderen unerwünschten Wirkungen symptomatisch behandelt werden.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer, ATC-Code: N06DA03

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Erkrankung auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE-)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40% herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei AChE.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde mit Hilfe von drei voneinander unabhängigen Messverfahren für verschiedene Beobachtungsebenen während eines sechsmonatigen Behandlungszeitraums nachgewiesen. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, eine zusammenfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und PDS (Progressive Deterioration Scale, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie persönliche Hygiene, Nahrungsaufnahme, korrektes Bekleiden, Haushaltsarbeiten wie z. B. Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit ebenso wie die Erledigung von Geldangelegenheiten usw.).

Die untersuchten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24.

Für diejenigen Patienten, die klinisch relevant auf die Behandlung ansprachen, sind die Ergebnisse aus den zwei Studien mit variabler Dosis von den insgesamt drei pivotalen multizentrischen Studien über 26 Wochen an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz in Tabelle 4 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in diesen Studien *a priori* als mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog, eine Verbesserung im CIBIC-Plus oder eine mindestens 10%ige Verbesserung im PDS definiert.

Zusätzlich ist in der gleichen Tabelle noch eine nachträglich vorgenommene Definition der Responderkriterien in Bezug auf die Wirksamkeit angegeben. Diese sekundäre Definition der Wirksamkeit erforderte eine Verbesserung um 4 Punkte oder mehr im ADAS-Cog, keine Verschlechterung im CIBIC-Plus und keine Verschlechterung im PDS. Nach dieser Definition betrug die tatsächliche mittlere Tagesdosis 9,3 mg bei den Respondern in der mit 6–12 mg behandelten Gruppe. Es muss beachtet werden, dass die in dieser Indikation verwendeten Skalen variieren und ein direkter Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Wirkstoffe nicht möglich ist.

Tabelle 4

Bewertungsskala	Patienten, die klinisch signifikant ansprachen (%)			
	Intent-To-Treat		Last Observation Carried Forward	
	Rivastigmin 6–12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmin 6–12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: Verbesserung um mindestens 4 Punkte	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: Verbesserung	29***	18	32***	19
PDS: Verbesserung um mindestens 10%	26***	17	30***	18
Mindestens 4 Punkte Verbesserung im ADAS-Cog ohne Verschlechterung im CIBIC-Plus und im PDS	10*	6	12**	6

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

Klinische Studien bei Parkinson-Demenz

Die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Hauptstudie über 24 Wochen und deren offener Erweiterungsphase über 24 Wochen nachgewiesen. Die an dieser Studie beteiligten Patienten hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 24. Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei unabhängigen Skalen ermittelt, welche während einer 6-monatigen Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen gemessen wurden, wie unten in Tabelle 5 aufgeführt: der ADAS-Cog als Maß für die kognitiven Fähigkeiten und die globale Bewertung ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinicians Global Impression of Change).

Tabelle 5

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Prometax	ADCS-CGIC Placebo
ITT + RDO Population	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		n/a 0,007 ²	
ITT - LOCF Population	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Adjustierter Behandlungsunterschied p-Wert im Vergleich zu Placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		n/a <0,001 ²	

¹ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

²zur Vereinfachung sind die Mittelwerte angegeben, die Analyse der kategorialen Variablen wurde unter Verwendung des van Elteren-Tests durchgeführt.

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

Obwohl ein Behandlungserfolg in der Gesamtpopulation der Studie nachgewiesen wurde, legen die Daten nahe, dass in der Untergruppe der Patienten mit mittelschwerer Parkinson-Demenz ein größerer Behandlungserfolg im Vergleich zu Placebo auftrat. Ebenso wurde bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein größerer Behandlungserfolg beobachtet (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Demenz in Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankung	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Prometax	ADAS-Cog Placebo
--	--------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------

	Patienten mit visuellen Halluzinationen		Patienten ohne visuelle Halluzinationen	
ITT + RDO Population	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	25,4 ± 9,9	27,4 ± 10,4	23,1 ± 10,4	22,5 ± 10,1
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	1,0 ± 9,2	-2,1 ± 8,3	2,6 ± 7,6	0,1 ± 6,9
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,27 ¹		2,09 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMSE 10-17)		Patienten mit leichter Demenz (MMSE 18-24)	
ITT + RDO Population	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Mittlerer Ausgangswert ± SD	32,6 ± 10,4	33,7 ± 10,3	20,6 ± 7,9	20,7 ± 7,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	2,6 ± 9,4	-1,8 ± 7,2	1,9 ± 7,7	-0,2 ± 7,5
Adjustierter Behandlungsunterschied	4,73 ¹		2,14 ¹	
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert von ADAS-Cog als einer Kovariablen; eine positive Veränderung zeigt eine Verbesserung an.

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prometax eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und in der Behandlung der Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rivastigmin wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht. Als Folge der Wechselwirkung von Rivastigmin mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit ungefähr um einen Faktor von 1,5 stärker an, als sich aufgrund einer entsprechenden Dosiserhöhung erwarten ließe. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Dosis von 3 mg beträgt etwa 36%±13%. Die Einnahme von Rivastigmin Lösung zum Einnehmen mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption ($t_{\max}$) um 74 Minuten, vermindert den $C_{\max}$ -Wert um 43% und erhöht den AUC-Wert um etwa 9%.

Verteilung

Die Proteinbindung von Rivastigmin liegt bei etwa 40%. Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8 bis 2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird, hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, rasch und weitgehend zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut (Halbwertszeit im Plasma etwa 1 Stunde). Dieser Metabolit verfügt *in vitro* über eine minimale Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase (unter 10%).

In-vitro-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab.

Elimination

Im Urin wird kein unverändertes Rivastigmin gefunden; die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Gabe von ^{14}C -Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (> 90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kommt es weder zu einer Akkumulation von Rivastigmin noch seines decarbamylierten Metaboliten.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n = 75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz war die $C_{\max}$ von Rivastigmin etwa 60% höher und die AUC mehr als doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu gesunden Probanden waren $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion mehr als doppelt so hoch; bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion traten jedoch keine Veränderungen von $C_{\max}$ und AUC von Rivastigmin auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies gegenüber cholinergem Stimulus konnten in den Tierstudien keine Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen ermittelt werden.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 10^4 -fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien bei Ratten und Mäusen wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden, wenn auch die Exposition mit Rivastigmin und seinen Metaboliten niedriger als beim Menschen war. Bezogen auf die Körperoberfläche entsprach die Exposition mit Rivastigmin

und seinen Metaboliten in etwa der nach Gabe der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 12 mg beim Menschen; beim Vergleich der Dosierungen erhielten die Tiere ca. das 6-Fache der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Elterngeneration noch bei den Nachkommen.

In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat (E211)
Citronensäure
Natriumcitrat
Chinolingelb (E 104)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Prometax Lösung zum Einnehmen soll innerhalb eines Monats nach Anbruch der Flasche aufgebraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufrecht stehend aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (hydrolytische Klasse III) mit kindergesichertem Verschluss, Steigrohr und selbstzentrierendem Stopfen. Flasche mit 50 ml oder 120 ml. Die Packung der Lösung zum Einnehmen enthält eine Dosierpipette in einem Plastikbehälter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die verordnete Menge Lösung muss mit der beigelegten Dosierpipette aus der Flasche entnommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 5 cm² Größe enthält 9 mg Rivastigmin.

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 10 cm² Größe enthält 18 mg Rivastigmin.

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 13,3 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 15 cm² Größe enthält 27 mg Rivastigmin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Das Pflaster ist ein dünnes, transdermales Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Die Außenseite der Trägerschicht ist beigefarben und mit „Prometax“, „4.6 mg/24 h“ und „AMCX“ beschriftet.

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Das Pflaster ist ein dünnes, transdermales Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Die Außenseite der Trägerschicht ist beigefarben und mit „Prometax“, „9,5 mg/24 h“ und „BHDI“ beschriftet.

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Das Pflaster ist ein dünnes, transdermales Pflaster vom Matrixtyp mit drei Schichten. Die Außenseite der Trägerschicht ist beigefarben und mit „Prometax“, „13,3 mg/24 h“ und „CNFU“ beschriftet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt zu beginnen und zu überwachen, der Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz besitzt. Die Diagnose ist nach den derzeit gültigen Richtlinien

zu stellen. Wie jede Therapie bei Demenz-Patienten darf eine Therapie mit Rivastigmin nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die die regelmäßige Verabreichung der Medikation gewährleistet und die Behandlung überwacht.

Dosierung

Transdermales Pflaster	Rivastigmin-Freisetzung innerhalb 24 Stunden <i>in vivo</i>
Prometax 4,6 mg/24 Stunden	4,6 mg
Prometax 9,5 mg/24 Stunden	9,5 mg
Prometax 13,3 mg/24 Stunden	13,3 mg

Anfangsdosis

Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit Prometax 4,6 mg/24 Stunden.

Erhaltungsdosis

Nach mindestens vierwöchiger Behandlung, und wenn diese Dosis nach Einschätzung des behandelnden Arztes gut vertragen wird, sollte die Dosis von 4,6 mg/24 Stunden auf die empfohlene tägliche wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht.

Dosiserhöhung

Prometax 9,5 mg/24 Stunden ist die empfohlene tägliche wirksame Dosis. Diese sollte solange angewendet werden, wie der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Wenn die Dosis von 9,5 mg/24 Stunden gut vertragen wird, und nur nach einer Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten, kann der behandelnde Arzt in Betracht ziehen, die Dosis bei Patienten, die eine deutliche kognitive Verschlechterung (z. B. Verringerung des MMSE) und/oder einen funktionellen Rückgang (basierend auf der Beurteilung durch einen Arzt) gezeigt haben, während sie mit der empfohlenen täglichen wirksamen Dosis von 9,5 mg/24 Stunden behandelt wurden, auf 13,3 mg/24 Stunden zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).

Der klinische Nutzen von Rivastigmin sollte regelmäßig überprüft werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, falls eine therapeutische Wirkung bei der optimalen Dosis nicht mehr nachweisbar ist.

Falls gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, ist die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome zeitweise zu unterbrechen. Wenn die Unterbrechung nicht länger als drei Tage dauerte, kann die Behandlung mit dem transdermalen Pflaster in unveränderter Dosierung fortgeführt werden. Andernfalls ist die Behandlung mit 4,6 mg/24 Stunden wiederaufzunehmen.

Umstellung von Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen auf transdermale Pflaster

Basierend auf einer zwischen oralem und transdermalen Rivastigmin vergleichbaren Exposition (siehe Abschnitt 5.2) können Patienten, die zuvor mit Prometax Hartkapseln oder Prometax Lösung zum Einnehmen behandelt wurden, nach folgendem Schema auf Prometax transdermale Pflaster umgestellt werden:

- Patienten mit einer Tagesdosis von 3 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 6 mg Rivastigmin oral können auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden.
- Patienten mit einer stabilen und gut vertragenen Tagesdosis von 9 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster umgestellt werden. Ist die orale Dosis von 9 mg pro Tag nicht stabil oder wird sie nicht gut vertragen, wird eine Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster empfohlen.
- Patienten mit einer Tagesdosis von 12 mg Rivastigmin oral können auf 9,5 mg/24 Stunden

transdermale Pflaster umgestellt werden.

Nach der Umstellung auf 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster sollte, vorausgesetzt diese werden nach einer mindestens vierwöchigen Behandlung gut vertragen, auf die empfohlene wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden.

Es wird empfohlen, das erste transdermale Pflaster am Tag nach der letzten oralen Dosis aufzubringen.

Besondere Patientengruppen

- Kinder und Jugendliche: Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.
- Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg: Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg bei einer Dosistitration oberhalb der empfohlenen wirksamen Dosis von 9,5 mg/24 Stunden (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen kann wahrscheinlicher sein.
- Leberinsuffizienz: Aufgrund der erhöhten Exposition bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, wie sie auch mit den oralen Darreichungsformen beobachtet wurde, sollten die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit genau eingehalten werden. Bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können mehr dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Besondere Vorsicht ist bei der Titration dieser Patienten geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Transdermale Pflaster sind einmal täglich auf saubere, trockene, unbehaarte, intakte gesunde Haut im oberen oder unteren Rückenbereich, Oberarm oder Brustkorb aufzukleben, und zwar an einer Stelle ohne Reibung durch eng anliegende Kleidungsstücke. Es wird nicht empfohlen, das transdermale Pflaster auf den Oberschenkel oder Bauchbereich aufzukleben, da dort die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin vermindert ist.

Das transdermale Pflaster soll nicht auf gerötete, gereizte oder verletzte Haut aufgebracht werden. Zur Minimierung des möglichen Risikos von Hautreizungen ist es zu vermeiden, innerhalb von 14 Tagen ein Pflaster mehrmals auf dieselbe Stelle aufzukleben.

Patienten und Pflegepersonen sollten über wichtige Anwendungshinweise aufgeklärt werden:

- Das Pflaster vom Vortag muss jeden Tag vor dem Aufkleben eines neuen Pflasters entfernt werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Nach 24 Stunden ist das Pflaster durch ein neues zu ersetzen. Es darf jeweils nur ein Pflaster zur gleichen Zeit getragen werden (siehe Abschnitt 4.9).
- Das Pflaster ist mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche kräftig anzudrücken, bis die Ränder sicher kleben.
- Falls sich das Pflaster löst, sollte für den Rest des Tages ein neues aufgebracht werden. Am nächsten Tag sollte es dann zur gleichen Zeit wie üblich ersetzt werden.
- Das Pflaster kann in allen Alltagssituationen getragen werden, auch beim Duschen/Baden und bei heißem Wetter.
- Das Pflaster sollte externen Hitzequellen (z. B. übermäßiges Sonnenlicht, Sauna, Solarium) nicht über einen langen Zeitraum ausgesetzt werden.
- Das Pflaster darf nicht in Stücke geschnitten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen nehmen in der Regel mit höheren Dosen zu, insbesondere im Anschluss an die Dosissteigerung. Wenn die Behandlung länger als drei Tage unterbrochen wurde, ist sie mit 4,6 mg/24 Stunden wiederaufzunehmen.

Unschlagmäßige Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehler, die zu einer Überdosierung führen

Die unschlagmäßige Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehler mit Prometax transdermalen Pflastern führten zu schweren Nebenwirkungen; in einigen Fällen war eine Hospitalisierung erforderlich und in seltenen Fällen kam es zu Todesfällen (siehe Abschnitt 4.9). Die häufigsten Fälle von unschlagmäßiger Anwendung des Arzneimittels und Dosierungsfehlern betrafen das Nicht-Entfernen des alten Pflasters beim Aufbringen eines neuen und die Anwendung mehrerer Pflaster gleichzeitig. Patienten und ihre Pflegepersonen müssen über die wichtigen Anwendungshinweise für Prometax transdermales Pflaster aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind dosisabhängig und können bei Therapiebeginn und/oder Dosissteigerungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Frauen auf. Patienten, die Krankheitszeichen oder Symptome einer Dehydrierung nach anhaltendem Erbrechen oder Durchfall zeigen, können mit intravenöser Flüssigkeitsgabe und Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels versorgt werden, wenn die Dehydrierung erkannt und sofort behandelt wird. Eine Dehydrierung kann schwere Folgen nach sich ziehen.

Gewichtsverlust

Patienten mit Alzheimer-Demenz verlieren unter der Behandlung mit Cholinesterasehemmern wie Rivastigmin möglicherweise an Gewicht. Während der Behandlung mit Prometax transdermalen Pflastern sollte das Gewicht der Patienten überwacht werden.

Bradykardie

Eine QT-Verlängerung des Elektrokardiogramms kann bei Patienten auftreten, die mit bestimmten Cholinesterase-Hemmern, einschließlich Rivastigmin, behandelt werden. Rivastigmin kann Bradykardie verursachen, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes darstellt, vorallem bei Patienten mit Risikofaktoren. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehender oder familiärer QTc-Verlängerung oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Torsade de Pointes; wie zum Beispiel solche mit nicht kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlichem Herzinfarkt, Bradyarrhythmien, einer Prädisposition zu Hypokaliämien oder Hypomagnesiämien oder mit Begleitmedikation, die bekannterweise zu einer QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes führt. Eine klinische Überwachung (EKG) kann ebenfalls erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Andere Nebenwirkungen

Prometax transdermale Pflaster sind in folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht zu verschreiben:

- Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder Störungen der Erregungsleitung (sinuatrialer oder atrioventrikulärer Block, siehe Abschnitt 4.8);
- Patienten mit floriden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder mit einer Prädisposition für solche Erkrankungen, da Rivastigmin die Magensäuresekretion erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8);
- Patienten mit Neigung zu Harnstauung und Krampfanfällen, da Cholinomimetika diese auslösen oder verstärken können;
- Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Vorgeschichte.

Hautreaktionen an der Applikationsstelle

Es können durch Rivastigmin-Pflaster an der Anwendungsstelle Hautreaktionen auftreten, die üblicherweise in milder oder mäßiger Intensität verlaufen. Patienten und Pflegepersonal sollten entsprechend aufgeklärt werden.

Diese Reaktionen alleine sind noch kein Anzeichen für eine Sensibilisierung. Allerdings kann die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen.

Eine allergische Kontaktdermatitis sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Reaktionen an der Anwendungsstelle über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn es Anzeichen für eine intensive lokale Reaktion gibt (z. B. eine sich vergrößernde Hautrötung, Ödeme, Hautknötchen, Bläschenbildung) und wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des Pflasters signifikant bessern. In diesen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die eine Reaktion an der Anwendungsstelle entwickeln, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern hindeutet, und die dennoch einer Rivastigmin-Behandlung bedürfen, sollten nur nach einem negativen Allergietest und unter enger medizinischer Überwachung auf eine orale Rivastigmin-Behandlung umgestellt werden. Es ist möglich, dass manche Patienten, die durch die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern gegenüber Rivastigmin sensibilisiert sind, Rivastigmin in keiner Darreichungsform anwenden können.

Es gibt seltene Berichte nach Markteinführung über Patienten mit allergischer Dermatitis (disseminiert) nach Verabreichung von Rivastigmin, unabhängig von der Art der Anwendung (oral, transdermal). In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Rivastigmin kann extrapyramidale Symptome verschlimmern oder induzieren.

Nach Handhabung eines Prometax transdermalen Pflasters ist der Kontakt mit den Augen zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Die Hände sind nach dem Entfernen des Pflasters mit Seife und Wasser zu waschen. Im Fall eines Kontakts mit den Augen oder wenn die Augen nach der Handhabung des Pflasters rot werden, ist unverzüglich mit viel Wasser zu spülen und medizinischer Rat einzuholen, falls die Symptome nicht zurückgehen.

Besondere Patientengruppen

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg können verstärkt Nebenwirkungen auftreten, und ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.2). Bei diesen Patienten ist die Dosis vorsichtig zu steigern und auf Nebenwirkungen zu achten (z. B. übermäßige Übelkeit oder Erbrechen). Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen ist zu erwägen, die Erhaltungsdosis auf das 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster zu reduzieren.
- Patienten mit Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen können verstärkt Nebenwirkungen auftreten. Die Empfehlungen zur Dosistitration nach individueller Verträglichkeit sollen genau eingehalten werden. Patienten mit

schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Besondere Vorsicht ist bei der Titration dieser Patienten geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Prometax transdermalen Pflastern durchgeführt.

Aufgrund seiner Eigenschaft als Cholinesterasehemmer verstärkt Rivastigmin möglicherweise während der Anästhesie die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ. Vorsicht ist geboten bei der Auswahl von Anästhetika. Mögliche Dosisanpassungen oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung können gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkungen und möglicher additiver Effekte sollte Rivastigmin nicht zusammen mit anderen Cholinomimetika gegeben werden. Ein Einfluss von Rivastigmin auf die Wirkung von Anticholinergika kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. Oxybutynin, Tolterodin).

Es wurde über additive Effekte berichtet, die bei kombiniertem Gebrauch von verschiedenen Betablockern (einschließlich Atenolol) und Rivastigmin zu Bradykardie führen (die möglicherweise eine Synkope zur Folge haben kann). Kardiovaskuläre Betablocker werden mit dem höchsten Risiko assoziiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber auch über Patienten berichtet, die andere Betablocker verwenden. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Rivastigmin zusammen mit Betablockern und auch mit anderen Bradykardie-auslösenden Mitteln (z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanalantagonisten, Digitalis-Glykosid, Pilocarpin) angewendet wird.

Da Bradykardie ein Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes ist, sollte die Kombination von Rivastigmin mit anderen QT-Verlängerung- oder Torsade de Pointes-induzierenden Arzneimitteln wie Antipsychotika z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Veraliprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Cisaprid, Citalopram, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin, mit Vorsicht beobachtet werden und es könnte eine klinische Überwachung (EKG) ebenfalls erforderlich sein.

In Studien an gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen oralem Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beobachtet. Die unter Warfarin verlängerte Prothrombinzeit wird von oralem Rivastigmin nicht beeinflusst. Nach gleichzeitiger Gabe von Digoxin und oralem Rivastigmin wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Rivastigmin und häufig verschriebenen Arzneimitteln wie Antazida, Antiemetika, Antidiabetika, zentral wirksamen Antihypertensiva, Kalziumantagonisten, inotropen Wirkstoffen, Angina-pectoris-Therapeutika, nicht steroidal Antiphlogistika, Östrogenen, Analgetika, Benzodiazepinen und Antihistaminika war nicht mit Veränderungen der Kinetik von Rivastigmin oder einem erhöhten Risiko für klinisch relevante unerwünschte Wirkungen assoziiert.

Aufgrund der Art des Abbaus im Körper erscheinen metabolische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, obwohl Rivastigmin möglicherweise den durch Butyrylcholinesterase vermittelten Abbau anderer Arzneimittel hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei trächtigen Tieren überschritten Rivastigmin und/oder dessen Metaboliten die Plazentaschranke. Es ist nicht bekannt, ob dies für Menschen zutrifft. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In peri-/postnatalen Studien an Ratten wurde eine verlängerte Tragzeit beobachtet. Rivastigmin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig

erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren wird Rivastigmin mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Rivastigmin beim Menschen in die Muttermilch übertritt; daher dürfen Patientinnen während einer Behandlung mit Rivastigmin nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen von Rivastigmin auf die Fertilität von Menschen bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Alzheimer-Krankheit kann allmählich zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Weiterhin kann Rivastigmin Synkopen und Delirium hervorrufen. Folglich hat Rivastigmin geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fähigkeit von mit Rivastigmin behandelten Demenz-Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen komplizierter Maschinen ist daher regelmäßig vom behandelnden Arzt zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hautreaktionen an der Applikationsstelle (üblicherweise gering- bis mittelgradiges Erythem an der Applikationsstelle) sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Prometax transdermalem Pflaster. Die nächst häufigen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art, einschließlich Übelkeit und Erbrechen.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien entsprechen folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgeführt, die bei 1.670 Alzheimer-Patienten auftraten, die im Rahmen von randomisierten, doppelblinden, placebo- und wirkstoffkontrollierten klinischen Studien zu Prometax transdermalen Pflastern für die Dauer von 24 bis 48 Wochen behandelt wurden und aus Daten nach der Markteinführung.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit, verminderter Appetit
Gelegentlich	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angst, Depression, Delirium, Agitiertheit
Gelegentlich	Aggression
Nicht bekannt	Halluzinationen, Ruhelosigkeit, Albträume

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Kopfschmerzen, Synkope, Schwindel
Gelegentlich	Psychomotorische Überaktivität
Sehr selten	Extrapyramidale Symptome
Nicht bekannt	Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung, Krampfanfälle, Tremor, Somnolenz, Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)

Herzerkrankungen

Gelegentlich	Bradykardie
Nicht bekannt	AV-Block, Vorhofflimmern, Tachykardie, Sick-Sinus-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt	Bluthochdruck
---------------	---------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen
Gelegentlich	Magenulcera
Nicht bekannt	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt	Hepatitis, erhöhte Leberfunktionswerte
---------------	--

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Hautausschlag
Nicht bekannt	Pruritus, Erythem, Urtikaria, Hautbläschen, allergische Dermatitis (disseminiert)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig	Harninkontinenz
--------	-----------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Hautreaktionen an der Applikationsstelle (z. B. Erythem an der Applikationsstelle*, Pruritus an der Applikationsstelle*, Ödem an der Applikationsstelle*, Dermatitis an der Applikationsstelle, Irritation an der Applikationsstelle), asthenische Erscheinungen (z. B. Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit), Fieber, Gewichtsabnahme
Selten	Stürze

* Bei einer 24-wöchigen kontrollierten Studie an japanischen Patienten wurde sehr häufig über Erytheme an der Applikationsstelle, Ödeme an der Applikationsstelle und Pruritus an der Applikationsstelle berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwendung höherer Dosen als 13,3 mg/24 Stunden traten in der oben genannten placebokontrollierten Studie Schlaflosigkeit und Herzversagen häufiger auf als unter 13,3 mg/24 Stunden oder Placebo, was auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hindeutet. Unter Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermale Pflaster traten die Ereignisse jedoch nicht häufiger auf als unter Placebo.

Folgende Nebenwirkungen sind lediglich unter Prometax Hartkapseln und Lösung zum Einnehmen beobachtet worden und nicht in den klinischen Studien zu Prometax transdermalen Pflastern: Unwohlsein, Verwirrtheit, vermehrtes Schwitzen (häufig); Duodenalulcera, Angina pectoris (selten); gastrointestinale Blutungen (sehr selten); einzelne Fälle von schwerem Erbrechen waren mit einer Ösophagusruptur verbunden (nicht bekannt).

Hautreizung

In doppelblinden kontrollierten klinischen Studien waren Reaktionen an der Applikationsstelle meist von leichter bis mäßiger Ausprägung. Hautreaktionen an der Applikationsstelle, die bei Patienten, die mit Prometax transdermalem Pflaster behandelt wurden, zum Abbruch führten, traten mit einer Häufigkeit von $\leq 2,3$ % auf. Die Häufigkeit von Hautreaktionen an der Applikationsstelle, die zum Abbruch führte, war in der asiatischen Bevölkerung höher mit 4,9 % in der chinesischen bzw. mit 8,4 % in der japanischen Bevölkerung.

In zwei 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien wurden bei jedem Termin die Hautreaktionen anhand einer Hautirritationsskala gemessen. Bei Patienten unter Behandlung mit

Prometax transdermalem Pflaster konnte beobachtet werden, dass Hautreaktionen meist von geringfügiger oder leichter Ausprägung waren. In diesen Studien wurden sie bei $\leq 2,2$ % der Patienten als schwerwiegend eingestuft und in einer japanischen Studie bei $\leq 3,7$ % der Patienten, die mit Prometax transdermales Pflaster behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In den meisten Fällen unbeabsichtigter Überdosierung von oralem Rivastigmin traten keine klinischen Anzeichen oder Symptome auf, und fast alle Patienten setzten die Behandlung mit Rivastigmin 24 Stunden nach der Überdosierung fort.

Es wurde eine cholinerge Toxizität mit muskarinischen Symptomen berichtet, die mit moderaten Vergiftungserscheinungen wie Miosis, Hitzegefühl, Verdauungsstörungen einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Bradykardie, Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretionen, Hyperhidrose, unfreiwilligem Wasserlassen und/oder Stuhlgang, Tränenfluss, Hypotonie und vermehrtem Speichelfluss einherging.

In schwereren Fällen können nikotinerge Effekte entwickelt werden, wie Muskelschwäche, Faszikulationen, Krampfanfälle und Atemstillstand mit möglichem tödlichen Ausgang.

Darüber hinaus gab es nach der Markteinführung Fälle von Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Halluzinationen und Unwohlsein. Überdosierung mit Prometax transdermalem Pflaster resultierend aus unsachgemäßer Anwendung/ von Dosierungsfehlern (gleichzeitige Anwendung von mehreren Pflastern) wurde nach Markteinführung berichtet und selten in klinischen Studien.

Behandlung

Da Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von etwa 3,4 Stunden hat und die Acetylcholinesterase über einen Zeitraum von etwa 9 Stunden hemmt, wird für den Fall einer asymptomatischen Überdosierung empfohlen, alle vorhandenen Prometax transdermalen Pflaster abzunehmen und in den nächsten 24 Stunden kein weiteres transdermales Pflaster aufzubringen. Bei Überdosierung mit schwerer Übelkeit und Erbrechen ist die Gabe von Antiemetika zu erwägen. Bei anderen unerwünschten Wirkungen ist gegebenenfalls symptomatisch zu behandeln.

Bei massiver Überdosierung kann Atropin verabreicht werden. Initial werden 0,03 mg/kg Atropinsulfat intravenös empfohlen; weitere Dosen sollten nach der klinischen Reaktion bemessen werden. Die Verwendung von Scopolamin als Antidot ist nicht zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Cholinesterasehemmer; ATC-Code: N06DA03

Rivastigmin ist ein Hemmstoff der Acetyl- und Butyrylcholinesterase vom Carbamat-Typ, von dem angenommen wird, dass er die cholinerge Neurotransmission durch Verlangsamung des Abbaus von

Acetylcholin fördert, welches von funktionell intakten cholinergen Neuronen freigesetzt wird. Aus diesem Grund kann Rivastigmin die bei der Demenz in Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit auftretenden cholinerg vermittelten kognitiven Defizite günstig beeinflussen.

Rivastigmin geht mit seinen Zielenzymen eine kovalente Bindung ein, wodurch die Enzyme vorübergehend inaktiviert werden. Eine orale Dosis von 3 mg setzt bei gesunden jungen männlichen Freiwilligen die Acetylcholinesterase-(AChE)-Aktivität im Liquor innerhalb der ersten 1,5 Stunden nach Einnahme um etwa 40% herab. Etwa 9 Stunden nach Erreichen des maximalen Hemmeffektes kehrt die Aktivität des Enzyms auf die Ausgangswerte zurück. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit war die Hemmung der AChE im Liquor durch orales Rivastigmin bis zur höchsten untersuchten Dosis von zweimal 6 mg pro Tag dosisabhängig. Die Hemmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität im Liquor von 14 mit oralem Rivastigmin behandelten Alzheimer-Patienten war ähnlich der bei Hemmung der AChE-Aktivität.

Klinische Studien bei Alzheimer-Demenz

Die Wirksamkeit der Prometax transdermalen Pflaster bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, pivotalen Studie von 24 Wochen Dauer sowie einer anschließenden nicht verblindeten Verlängerungsstudie und einer 48-wöchigen doppelblinden Vergleichsstudie untersucht.

24-wöchige placebokontrollierte Studie

Die untersuchten Patienten der placebokontrollierten Studie hatten einen MMSE-Wert (Mini-Mental State Examination) von 10 bis 20. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte mit Hilfe voneinander unabhängiger Messverfahren, die im Laufe des 24-wöchigen Behandlungszeitraums regelmäßig angewendet wurden. Zu diesen Messverfahren zählen ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit), ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change, eine umfassende globale Bewertung des Patienten durch den Arzt unter Einbeziehung der Angaben der Betreuungsperson) und ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, eine von der Betreuungsperson vorgenommene Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie Körperpflege, Nahrungsaufnahme, Bekleidung, Haushaltsarbeiten wie Einkaufen, Erhalt der Orientierungsfähigkeit sowie die Erledigung von Geldangelegenheiten). Die Ergebnisse aller drei Messverfahren nach 24 Wochen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

	Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster N = 251	Prometax Hartkapseln 12 mg/Tag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-Population			
ADAS-Cog			
Mittlerer Ausgangswert ± SD	(n = 248) 27,0 ± 10,3	(n = 253) 27,9 ± 9,4	(n = 281) 28,6 ± 9,9
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	-0,6 ± 6,4	-0,6 ± 6,2	1,0 ± 6,8
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,005* ¹	0,003* ¹	
ADCS-CGIC			
Mittlerer Wert ± SD	(n = 248) 3,9 ± 1,20	(n = 253) 3,9 ± 1,25	(n = 278) 4,2 ± 1,26
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,010* ²	0,009* ²	
ADCS-ADL			
Mittlerer Ausgangswert ± SD	(n=247) 50,1 ± 16,3	(n=254) 49,3 ± 15,8	(n=281) 49,2 ± 16,0
Mittlere Veränderung nach 24 Wochen ± SD	-0,1 ± 9,1	-0,5 ± 9,5	-2,3 ± 9,4

p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,013* ¹	0,039* ¹	
--------------------------------	---------------------	---------------------	--

* $p \leq 0,05$ im Vergleich zu Placebo

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

¹ ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Land und dem Ausgangswert als einer Kovariablen; eine negative Veränderung des ADAS-Cog zeigt eine Verbesserung an. Beim ADCS-ADL entspricht eine positive Veränderung einer Verbesserung.

² CMH-Test (van-Elteren-Test) mit Blockbildung nach Land. ADCS-CGIC-Scores <4 zeigen eine Verbesserung an.

Die Ergebnisse der Patienten mit klinisch relevantem Ansprechen in der 24-wöchigen placebokontrollierten Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde vorab definiert als Verbesserung um mindestens vier Punkte auf der ADAS-Cog-Skala, dabei keine Verschlechterung auf der ADCS-CGIC und keine Verschlechterung auf der ADCS-ADL.

Tabelle 3

	Patienten mit klinisch signifikantem Ansprechen (%)		
	Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster N = 251	Prometax Hartkapseln 12 mg/Tag N = 256	Placebo N = 282
ITT-LOCF-Population			
Um mindestens 4 Punkte verbessertes ADAS-Cog ohne Verschlechterung bei ADCS- CGIC und ADCS-ADL	17,4	19,0	10,5
p-Wert im Vergleich zu Placebo	0,037*	0,004*	

* $p < 0,05$ im Vergleich zu Placebo

Wie die Modellierung mit Hilfe eines Kompartimentmodells zeigt, führen die transdermalen Pflaster mit einer Freisetzung von 9,5 mg/24 Stunden zu einer Wirkstoffexposition ähnlich einer oralen Dosis von etwa 12 mg/Tag.

48-wöchige aktiv-kontrollierte Vergleichsstudie

Die untersuchten Patienten der aktiv kontrollierten Vergleichsstudie hatten einen initialen MMSE-Wert von 10 bis 24. Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit des 13,3 mg/24 Stunden transdermalen Pflasters mit dem 9,5 mg/24 Stunden transdermalen Pflaster während der 48-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase bei Alzheimer-Patienten, die einen funktionellen und kognitiven Rückgang nach einer initialen 24- bis 48-wöchigen offenen Behandlungsphase gezeigt hatten, während sie mit einer Erhaltungsdosis von 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster behandelt wurden. Der funktionelle Rückgang wurde durch den Prüfarzt bewertet und der kognitive Rückgang wurde als eine Verringerung des MMSE-Wertes um >2 Punkte zum vorhergehenden Besuch oder eine Verringerung um >3 Punkte zum Ausgangswert definiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte mit Hilfe des ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, ein leistungsbezogenes Instrument zur Messung der kognitiven Fähigkeit) und des ADCS-IADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living), die instrumentale Aktivitäten bewerten wie Umgang mit Finanzen, Zubereiten von Mahlzeiten, Einkaufen, Orientierungsfähigkeit und die Fähigkeit unbeaufsichtigt zu bleiben. Die Ergebnisse der zwei Messverfahren nach 48 Wochen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Population/Besuch			Prometax 15 cm ² N = 265		Prometax 10 cm ² N = 271		Prometax 15 cm ²		Prome tax 10 cm ²
			n	Mitte Iwert	n	Mitte Iwert	DLSM	95% KI	p- Wert
ADAS-Cog									
LOCF	DB- Woche 48	Ausgangswert	264	34,4	268	34,9			
		Wert	264	38,5	268	39,7			
		Veränderung	264	4,1	268	4,9	-0,8	(-2,1; 0,5)	0,227
ADCS-IADL									
LOCF	Woche 48	Ausgangswert	265	27,5	271	25,8			
		Wert	265	23,1	271	19,6			
		Veränderung	265	-4,4	271	-6,2	2,2	(0,8; 3,6)	0,002*

KI – Konfidenzintervall.

DLSM – difference in least square means.

LOCF – Last Observation Carried Forward.

ADAS-cog scores: Eine negative Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Prometax 15 cm² im Vergleich zu Prometax 10 cm².

ADCS-IADL scores: Eine positive Differenz bei DLSM zeigt eine größere Verbesserung bei Prometax 15 cm² im Vergleich zu Prometax 10 cm².

N ist die Anzahl der Patienten mit einer Bewertung des Ausgangswertes (letzte Bewertung in der initialen offenen Phase) und mit mindestens 1 Bewertung nach dem Ausgangswert (für den LOCF).

DLSM, 95% KI, und p-Wert basieren auf dem ANCOVA (Analyse der Kovarianz) Model, das für das Land und den Ausgangswert des ADAS-cog score angepasst wurde.

* p < 0,05

Quelle: Studie D2340 - Tabelle 11-6 und Tabelle 11-7

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prometax eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Demenz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Rivastigmin aus den Prometax transdermalen Pflastern verläuft langsam. Nach der ersten Dosis sind nachweisbare Plasmaspiegel nach einer Verzögerung von 0,5 bis 1 Stunde festzustellen. Die C_{max} wird nach 10 bis 16 Stunden erreicht. Nach dem Spitzenwert sinkt der Plasmaspiegel über den Rest des 24-stündigen Applikationsintervalls langsam ab. Nach wiederholter Gabe (wie im Steady-State) nimmt der Plasmaspiegel nach dem Wechsel des transdermalen Pflasters zunächst noch durchschnittlich 40 Minuten lang leicht ab. Danach wird aus dem neuen transdermalen Pflaster mehr Wirkstoff aufgenommen als eliminiert wird, und der Plasmaspiegel steigt wieder an, um nach rund acht Stunden einen neuen Höchststand zu erreichen. Im Steady-State beträgt der minimale Spiegel etwa 50% des Spitzenspiegels. Bei der oralen Verabreichung hingegen fällt die Konzentration zwischen zwei Einnahmezeitpunkten auf nahezu Null. Die Exposition mit Rivastigmin (C_{max} und AUC) stieg bei der Dosissteigerung von 4,6 mg/24 Stunden auf 9,5 mg/24 Stunden bzw. auf 13,3 mg/24 Stunden zwar weniger stark an als bei der oralen Formulierung, aber dennoch überproportional um den Faktor 2,6 und 4,9. Der Fluktuationsindex (FI), eine Messgröße für die relative Differenz zwischen Spitzen- und Talspiegel ((C_{max}-C_{min})/C_{durchschnitt}), hatte für Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermale Pflaster und Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermale Pflaster den Wert 0,58 bzw. 0,77 und 0,72 für Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermale Pflaster, was einer wesentlich geringeren Fluktuation zwischen Tiefst- und Höchstkonzentration entspricht als bei oraler

Einnahme (FI = 3,96 bei 6 mg/Tag bzw. 4,15 bei 12 mg/Tag).

Die Rivastigmin-Dosis, die aus dem transdermalen Pflaster über 24 Stunden (mg/24 Stunden) freigesetzt wird, kann hinsichtlich der Plasmakonzentration über 24 Stunden nicht direkt mit der aus der Kapsel freigesetzten Menge (mg) verglichen werden.

Die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter nach einer Einzeldosis Rivastigmin (bezogen auf Dosis/kg Körpergewicht) betrug 43% ($C_{\max}$) bzw. 49% ($AUC_{0-24\text{ h}}$) beim transdermalen Pflaster und 74% bzw. 103% nach Einnahme. Die Variabilität von Patient zu Patient in einer Studie im Steady-State bei Alzheimer-Demenz betrug nach Anwendung des transdermalen Pflasters maximal 45% ($C_{\max}$) bzw. 43% ($AUC_{0-24\text{ h}}$), bei Gabe der oralen Form hingegen 71% bzw. 73%.

Bei Alzheimer-Patienten war außerdem ein Zusammenhang zwischen Wirkstoffexposition im Steady-State (Rivastigmin und sein Metabolit NAP226-90) und dem Körpergewicht festzustellen. Verglichen mit einem 65 kg schweren Patienten, wäre die Rivastigmin-Konzentration im Steady-State bei einem Patienten mit 35 kg Körpergewicht etwa doppelt so hoch, bei einem Patienten mit 100 kg halb so hoch. Die Auswirkungen des Körpergewichts auf die Wirkstoffexposition machen besondere Vorsicht bei der Dosissteigerung bei Patienten mit sehr niedrigem Körpergewicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Exposition (AUC_{∞}) gegenüber Rivastigmin (und seinem Metaboliten NAP226-90) war am höchsten, wenn das transdermale Pflaster auf den oberen Rückenbereich, den Brustkorb oder den Oberarm aufgeklebt wurde, und um rund 20 bis 30% erniedrigt, wenn das Pflaster sich auf Bauch oder Oberschenkel befand.

Eine relevante Kumulation von Rivastigmin oder seinem Metaboliten NAP226-90 im Plasma von Alzheimer-Patienten war nicht festzustellen, außer dass die Plasmaspiegel am zweiten Tag in der Pflaster-Gruppe höher waren als am ersten.

Verteilung

Rivastigmin wird schwach an Plasmaproteine gebunden (zu rund 40%). Es passiert die Blut-Hirnschranke leicht und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen im Bereich von 1,8-2,7 l/kg.

Biotransformation

Rivastigmin wird rasch und weitgehend abgebaut; die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Entfernung des transdermalen Pflasters rund 3,4 Stunden. Die Elimination wird durch die Resorptionsrate begrenzt („Flip-Flop-Kinetik“), was auch erklärt, warum die $t_{1/2}$ nach Applikation des transdermalen Pflasters (3,4 h) länger ist als nach oraler oder intravenöser Gabe (1,4-1,7 h). Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse zum Metaboliten NAP226-90. *In vitro* zeigt der Metabolit eine minimal inhibierende Wirkung auf Acetylcholinesterase (<10%).

In-vitro-Ergebnisse lassen keine pharmakokinetische Interaktion mit Arzneimitteln erwarten, die durch die folgenden Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert werden: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP2B6. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen nur eine sehr geringe Beteiligung der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzyme an der Metabolisierung von Rivastigmin. Die Gesamtplasma-Clearance von Rivastigmin beträgt etwa 130 l/Std. nach einer intravenösen Dosis von 0,2 mg und nahm nach einer intravenösen Dosis von 2,7 mg auf 70 l/Std. ab. Dieser Rückgang deckt sich mit der nichtlinearen, überproportional verlaufenden Pharmakokinetik von Rivastigmin infolge der Sättigung der Eliminationswege.

Das Verhältnis der AUC_{∞} von Metabolit zu Ausgangssubstanz betrug bei der Anwendung von transdermalem Pflaster 0,7 gegenüber 3,5 nach oraler Verabreichung, was darauf hindeutet, dass nach dermalen Verabreichung wesentlich weniger metabolisiert wurde als nach oraler Einnahme. Dass bei

Anwendung des transdermalen Pflasters weniger NAP226-90 gebildet wird als nach oraler Einnahme, ist vermutlich auf den fehlenden Einfluss der präsystemischen Verstoffwechselung (hepatischer First-Pass) zurückzuführen.

Elimination

Spuren von Rivastigmin werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden; der Hauptweg der Elimination nach Applikation des transdermalen Pflasters ist die renale Ausscheidung der Metaboliten. Nach oraler Gabe von ^{14}C -Rivastigmin erfolgt die renale Elimination rasch und fast vollständig (>90%) innerhalb von 24 Stunden. Weniger als 1% der verabreichten Dosis wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse hat gezeigt, dass bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (n = 75 Raucher und 549 Nichtraucher) der Konsum von Nikotin die orale Rivastigmin-Clearance nach Einnahme oraler Rivastigmin-Kapsel-Dosen von bis zu 12 mg/Tag um 23 % erhöht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Rivastigmin-Exposition von Alzheimer-Patienten, die mit Prometax transdermalen Pflastern behandelt wurden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine Studie mit Prometax transdermalen Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Bei oraler Einnahme lag die $C_{\max}$ von Rivastigmin bei Patienten mit gering- bis mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion rund 60% höher, die AUC von Rivastigmin war mehr als doppelt so hoch wie bei Gesunden.

Nach einer einzelnen Dosis von 3 mg oder 6 mg war bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (n=10, Child-Pugh-Kriterien 5-12, Biopsie-Nachweis) die mittlere orale Rivastigmin-Clearance etwa 46-63% niedriger als bei gesunden Probanden (n=10).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine Studie mit Prometax transdermalen Pflastern speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Basierend auf Populationsanalysen zeigte die Kreatinin-Clearance keine eindeutigen Effekte auf die Steady-State-Konzentration von Rivastigmin oder seiner Metaboliten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter oraler und topischer Gabe bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Minischweinen wurden stark übersteigerte pharmakologische Wirkungen beobachtet. Organspezifische Toxizität trat nicht auf. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der verwendeten Tierspezies war die orale und topische Gabe im Rahmen der Tierstudien nur begrenzt möglich.

Rivastigmin erwies sich in einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* als nicht mutagen, außer in einem Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten in Dosen, die um das 10^4 -Fache höher lagen als die maximal in der Klinik angewendeten Dosen. Der *In-vivo*-Micronucleus-Test fiel negativ aus. Auch der Hauptmetabolit NAP226-90 zeigte kein genotoxisches Potenzial.

In Studien zur oralen und topischen Gabe an Ratten und Mäuse wurden bei der maximalen tolerierten Dosis keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden. Die Exposition gegenüber Rivastigmin und seinen Metaboliten entsprach etwa der nach Anwendung der Höchstdosis Rivastigmin Kapseln bzw. transdermalen Pflastern beim Menschen.

Bei Tieren überschreitet Rivastigmin die Plazentaschranke und wird mit der Milch ausgeschieden. Studien *per os* an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten für Rivastigmin kein teratogenes Potenzial. In Studien *per os* mit männlichen und weiblichen Ratten wurden durch Rivastigmin keine Beeinträchtigungen der Fertilität oder Reproduktionsleistung beobachtet, weder bei der Elterngeneration noch bei den Nachkommen. Spezifische dermatologische Studien an trächtigen Tieren sind bisher nicht durchgeführt worden.

Die Rivastigmin transdermalen Pflaster wirkten nicht phototoxisch und werden als Nicht-Allergen angesehen. In weiteren Studien zur dermalen Toxizität wurde eine leichte Irritation der Haut der Labortiere, einschließlich der Kontrolltiere, beobachtet. Dies könnte darauf hindeuten, dass Prometax transdermale Pflaster bei den Patienten ein leichtes Erythem induzieren können. In einer Kaninchen-Studie wurde ein Potenzial für eine leichte Augen/Mukosa-Reizung identifiziert. Der Patient/seine Pflegeperson muss daher nach jeglicher Handhabung der Pflaster vermeiden, die Augen zu berühren (siehe Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerschicht

Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film

Wirkstoffmatrix:

all-rac-alpha-Tocopherol

Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat]

Klebmatrix

all-rac-alpha-Tocopherol

Silikonöl

Dimeticon

Freigabekontrollierende Schicht

Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Haftfähigkeit des transdermalen Pflasters nicht zu beeinträchtigen, dürfen auf die Stelle, auf die das Pflaster aufgebracht werden soll, zuvor keine Cremes, Lotionen oder Puder aufgetragen werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Transdermales Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Prometax 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² und 27 mg/15 cm² transdermale Pflaster sind einzeln verpackt in kindersicheren, wärmeversiegelten Beuteln, die aus einem Papier/Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyacrylnitril (PAN) mehrfach laminierten Material (Papier/PET/Alu/PAN) bestehen oder in wärmeversiegelten, kindersicheren Beuteln aus mehrschichtigem Laminatverbundstoff, bestehend aus Papier/Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Aluminium/Polyamid (Papier/PET/PE/Alu/PA).

Erhältlich in Packungen mit 7 oder 30 Beuteln und Mehrfachpackungen mit 60 oder 90 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach dem Gebrauch sind die transdermalen Pflaster in der Mitte zu falten (Haftseite nach innen), in den Verpackungsbeutel zu stecken und sicher, außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern, zu entsorgen. Gebrauchte und ungebrauchte transdermale Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen oder in der Apotheke abzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

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

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

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

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Hartkapsel

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Lösung zum Einnehmen

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Transdermales Pflaster

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND

WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Land das finale Educational Material mit der nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass nach Diskussionen und in Übereinstimmung mit den nationalen Behörden in jedem Land, in dem Prometax Pflaster vermarktet wird, allen Ärzten, die Prometax Pflaster voraussichtlich verschreiben, ein Informationspaket zur Verfügung gestellt wird, das folgende Dokumente enthält:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Patientenerinnerungskarte
- Anweisungen, um Patienten und Pflegekräfte mit der Patientenerinnerungskarte zu versorgen

Die Patientenerinnerungskarte muss folgende wichtigen Informationen enthalten:

- Zuerst das vorhergehende Pflaster entfernen, bevor EIN neues Pflaster aufgeklebt wird.
- Es darf nur ein Pflaster pro Tag verwendet werden.
- Das Pflaster darf nicht in Stücke geschnitten werden.
- Das Pflaster an der entsprechenden Stelle für mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche anpressen.
- Wie die Erinnerungskarte zu verwenden ist, um das Aufkleben und Entfernen des Pflasters zu dokumentieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 1,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prometax 1,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Almirall, S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 3,0 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 3,0 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 3,0 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prometax 3,0 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Almirall, S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 4,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prometax 4,5 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Almirall, S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 6,0 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Kapsel enthält 6,0 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln
56 Hartkapseln
112 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Unzerkaut schlucken, ohne die Kapsel zu öffnen oder zu zerkleinern.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 6,0 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Prometax 6,0 mg Hartkapseln
Rivastigmin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Almirall, S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FALTSCHACHTEL UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 2 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumbenzoat (E211), Citronensäure, Natriumcitrat, Chinolingelb (E104), gereinigtes Wasser.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

50 ml
120 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Brauchen Sie Prometax Lösung zum Einnehmen nach Anbruch der Flasche innerhalb eines Monats auf.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufrecht stehend aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 2 mg/ml [nur auf der Faltschachtel]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC [nur die Faltschachtel]
SN [nur die Faltschachtel]
NN [nur die Faltschachtel]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 5 cm² enthält 9 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 4,6 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 transdermale Pflaster
30 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/019	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/020	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/031	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/032	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL: TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 5 cm² enthält 9 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 4,6 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 transdermale Pflaster. Teil einer Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/021	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 5 cm² enthält 9 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 4,6 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 60 (2 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.
Mehrfachpackung: 90 (3 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/021	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/022	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/033	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/034	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 4,6 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster pro Beutel

6. WEITERE ANGABEN

Ein Pflaster pro Tag anwenden. Entfernen Sie das Pflaster vom Vortag, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 10 cm² enthält 18 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 9,5 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 transdermale Pflaster
30 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/023	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/024	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/035	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/036	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL: TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 10 cm² enthält 18 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 9,5 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 transdermale Pflaster. Teil einer Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/025	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 10 cm² enthält 18 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 9,5 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 60 (2 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.
Mehrfachpackung: 90 (3 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/025	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/026	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/037	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/038	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 9,5 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster pro Beutel

6. WEITERE ANGABEN

Ein Pflaster pro Tag anwenden. Entfernen Sie das Pflaster vom Vortag, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINFACHPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 15 cm² enthält 27 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 13,3 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 transdermale Pflaster
30 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/027	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/028	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/039	7 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/040	30 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel: Teilpackung EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE bLUE bOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 15 cm² enthält 27 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 13,3 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 transdermale Pflaster. Teil einer Mehrfachpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/029	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 transdermales Pflaster zu 15 cm² enthält 27 mg Rivastigmin, mit einer Freisetzungsrate von 13,3 mg/24 Stunden.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiter: Lackierter Poly(ethylterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon, fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 60 (2 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.
Mehrfachpackung: 90 (3 Schachteln zu jeweils 30) transdermale Pflaster.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Die Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/092/029	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/030	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/Alu/PAN)
EU/1/98/092/041	60 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)
EU/1/98/092/042	90 transdermale Pflaster (Beutel: Papier/PET/PE/Alu/PA)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Prometax 13,3 mg/24 h

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Transdermale Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster pro Beutel

6. WEITERE ANGABEN

Ein Pflaster pro Tag anwenden. Entfernen Sie das Pflaster vom Vortag, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prometax 1,5 mg Hartkapseln

Prometax 3,0 mg Hartkapseln

Prometax 4,5 mg Hartkapseln

Prometax 6,0 mg Hartkapseln

Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prometax beachten?
3. Wie ist Prometax einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prometax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Prometax ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Prometax einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Prometax wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Lösung zum Einnehmen können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prometax beachten?

Prometax darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Prometax) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung,

Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Prometax ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Prometax einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine QTc-Verlängerung, eine familiäre Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes oder einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Prometax eingenommen haben, dürfen Sie Prometax erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Prometax sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Prometax aufweisen. Prometax kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Prometax sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Prometax einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Prometax die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Prometax zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht, wenn Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische Reizleitungssystem Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Prometax sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Prometax sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Prometax dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Prometax kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

3. Wie ist Prometax einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis Prometax Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6,0 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Prometax mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Prometax einnehmen.

So nehmen Sie das Medikament ein

- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Prometax einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Prometax zweimal täglich (morgens und abends) mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit Flüssigkeit.
- Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen oder zerkleinern.

Wenn Sie eine größere Menge von Prometax eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Prometax eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Prometax eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamter Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von Prometax vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Prometax einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufgeregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Verminderter Appetit
- Alpträume
- Schläfrigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag
- Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu einer unwillkürlichen Muskelkontraktion mit abnormaler Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)

Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Hinfallen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamer und beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Depressionen
- Bluthochdruck

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen
- Niedriger Blutdruck

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu einer unwillkürlichen Muskelkontraktion mit abnormaler Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)
- Hautausschlag

Weitere Nebenwirkungen, die bei Prometax transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den Hartkapseln auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder

entzündete Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prometax aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30°C lagern.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prometax enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellose, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171) und Schellack.

Eine Prometax 1,5 mg Hartkapsel enthält 1,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Prometax 3,0 mg Hartkapsel enthält 3,0 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Prometax 4,5 mg Hartkapsel enthält 4,5 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Eine Prometax 6,0 mg Hartkapsel enthält 6,0 mg Rivastigmin als Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogentartrat).

Wie Prometax aussieht und Inhalt der Packung

- Prometax 1,5 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit gelbem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 1,5 mg“ auf dem Unterteil.
- Prometax 3,0 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit orangefarbenem Ober- und Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 3 mg“ auf dem Unterteil.
- Prometax 4,5 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Ober- und Unterteil, mit weißem Aufdruck „ENA 713 4,5 mg“ auf dem Unterteil.
- Prometax 6,0 mg Hartkapseln enthalten ein gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Kapsel mit rotem Oberteil und orangefarbenem Unterteil, mit rotem Aufdruck „ENA 713 6 mg“ auf dem Unterteil.

Sie sind in Blisterpackungen verpackt und in drei verschiedenen Packungsgrößen verfügbar (28, 56 oder 112 Kapseln). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prometax 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prometax beachten?
3. Wie ist Prometax einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prometax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Prometax ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Prometax einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz zu verringern.

Prometax wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst. Kapseln und Lösung zum Einnehmen können außerdem zur Behandlung von Demenz bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit verwendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Prometax beachten?

Prometax darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Prometax) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung, Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und nehmen Sie kein Prometax ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Prometax einnehmen:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine QTc-Verlängerung, eine familiäre Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes oder einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Wenn Sie mehr als drei Tage lang kein Prometax eingenommen haben, dürfen Sie Prometax erst wieder einnehmen, nachdem Sie zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Prometax sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die eine ähnliche Wirkung wie Prometax aufweisen. Prometax kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben (Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen, zur Behandlung der Parkinsonkrankheit oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet werden).

Prometax sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Prometax einer Operation unterziehen müssen, müssen Sie den Narkosearzt davon in Kenntnis setzen, da Prometax die Wirkung von einigen Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken kann.

Vorsicht bei Einnahme von Prometax zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht, wenn Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische Reizleitungssystem Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Prometax sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Prometax sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Prometax dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Prometax kann Schwindel oder Schläfrigkeit hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung. Wenn Sie sich schwindlig oder schläfrig fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

Prometax enthält Natriumbenzoat (E211) und Natrium

Einer der sonstigen Bestandteile von Prometax Lösung zum Einnehmen ist Natriumbenzoat (E211). Natriumbenzoat kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Natriumbenzoat (E211) pro 3 ml Lösung zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Prometax einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Dosis Prometax Sie einnehmen sollen.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit einer niedrigen Dosis.
- Danach wird Ihr Arzt die Dosis langsam steigern, abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung reagieren.
- Die höchste Dosis, die eingenommen werden sollte, beträgt 6,0 mg zweimal täglich.

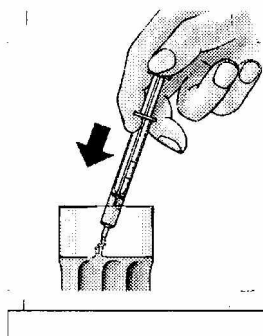
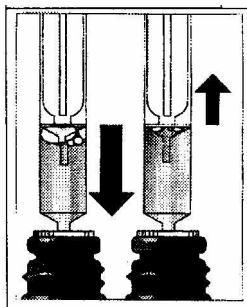
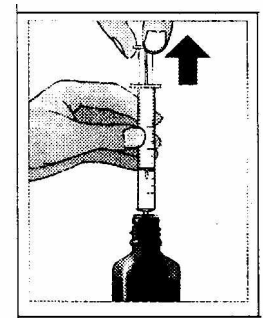
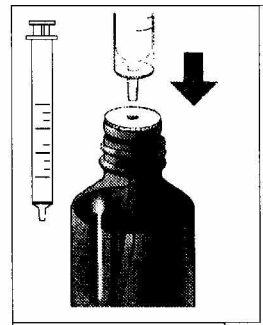
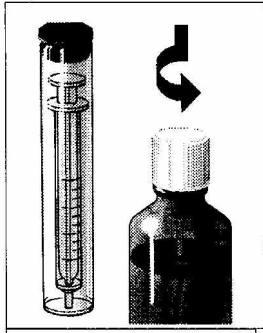
Ihr Arzt wird regelmäßig untersuchen, ob das Medikament bei Ihnen wirkt. Außerdem wird Ihr Arzt Ihr Gewicht überwachen, während Sie dieses Medikament einnehmen.

Sollten Sie die Einnahme von Prometax mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder Prometax einnehmen.

So nehmen Sie das Medikament ein

- Sagen Sie der Person, die sich um Sie kümmert, dass Sie Prometax einnehmen.
- Um einen Nutzen von dem Medikament zu haben, müssen Sie es jeden Tag einnehmen.
- Nehmen Sie Prometax zweimal täglich (morgens und abends) mit einer Mahlzeit ein.

Wie das Arzneimittel verwendet wird



1. Vorbereitung der Flasche und der Dosierpipette
 - Nehmen Sie die Dosierpipette aus der Schutzhülle.
 - Öffnen Sie die Flasche durch Niederdrücken und Drehen des kindergesicherten Verschlusses.
2. Befestigung der Dosierpipette an der Flasche
 - Stecken Sie die Spitze der Pipette in die Öffnung des weißen Stopfens.
3. Füllen der Dosierpipette
 - Entnehmen Sie durch Ziehen des Kolbens die Ihnen verschriebene Menge an Prometax Lösung zum Einnehmen aus der Flasche.
4. Entfernen der Blasen
 - Entfernen Sie gegebenenfalls **große** Blasen aus der Pipette, indem Sie den Kolben einige Male auf- und abbewegen.
 - Wenige kleine Bläschen sind ohne Bedeutung und beeinflussen die Dosierung nicht.
 - Kontrollieren Sie, ob die Dosierung immer noch stimmt.
 - Entfernen Sie dann die Pipette von der Flasche.
5. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel
 - Nehmen Sie Ihr Arzneimittel direkt aus der Pipette ein.
 - Sie können auch Ihr Arzneimittel mit Wasser in einem kleinen Glas mischen. Rühren Sie um und trinken Sie die gesamte Mischung.



6. Nach Benutzung der Dosierpipette
- Wischen Sie die Außenseite der Pipette nach Gebrauch mit einem sauberen Tuch ab.
 - Stecken Sie dann die Pipette in die Schutzhülle zurück.
 - Verschließen Sie die Flasche mit dem kindergesicherten Verschluss.

Wenn Sie eine größere Menge von Prometax eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Prometax eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise brauchen Sie ärztliche Betreuung. Bei manchen Patienten, die aus Versehen zu viel Prometax eingenommen haben, traten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen auf. Außerdem können verlangsamer Herzschlag und Ohnmacht auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von Prometax vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass Sie einmal vergessen haben, Prometax einzunehmen, warten Sie bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt und führen Sie dann das von Ihrem Arzt für Sie vorgesehene Behandlungsschema fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Appetitverlust
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angst
- Schwitzen
- Kopfschmerzen
- Sodbrennen
- Gewichtsabnahme
- Bauchschmerzen
- Aufregtheit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern, Verwirrtheit
- Verminderter Appetit
- Alpträume
- Schläfrigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Schlafstörungen
- Ohnmachtsanfälle oder Hinfallen
- Verschlechterung der Leberfunktion

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Krampfanfälle
- Magen- oder Darmgeschwüre

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Harnwegsinfektionen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu schneller oder zu langsamer Herzschlag)
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Heftiges Erbrechen, das zum Einreißen der Speiseröhre führen kann
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches im Auge, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Aggression, Ruhelosigkeit
- Ungleichmäßiger Herzschlag
- Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu einer unwillkürlichen Muskelkontraktion mit abnormaler Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)

Patienten mit Demenz und Parkinson-Krankheit

Bei dieser Patientengruppe kommen einige der Nebenwirkungen häufiger vor, einige weitere Nebenwirkungen treten hier zusätzlich auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zittern
- Hinfallen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ängstlichkeit
- Ruhelosigkeit
- Verlangsamer und beschleunigter Herzschlag
- Schlafstörungen
- Vermehrter Speichelfluss und Dehydrierung
- Ungewöhnlich langsame oder unkontrollierte Bewegungen
- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit oder Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome; z. B. Muskelsteife oder Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen und Muskelschwäche
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Depressionen
- Bluthochdruck

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag und unkontrollierte Bewegungen
- Niedriger Blutdruck

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu einer unwillkürlichen Muskelkontraktion mit abnormaler Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)
- Hautausschlag

Weitere Nebenwirkungen, die bei Prometax transdermalen Pflastern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei der Lösung zum Einnehmen auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Schwere Verwirrung
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prometax aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
- Aufrecht stehend aufbewahren.
- Brauchen Sie Prometax Lösung zum Einnehmen nach Anbruch der Flasche innerhalb eines Monats auf.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prometax enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin. 1 ml enthält Rivastigmin[(R,R)-tartrat] (Rivastigminhydrogen-tartrat) entsprechend 2,0 mg Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumbenzoat (E211), Citronensäure, Natriumcitrat, Chinolingelb (E 104), gereinigtes Wasser.

Wie Prometax aussieht und Inhalt der Packung

Prometax Lösung zum Einnehmen wird in Form von 50 ml oder 120 ml einer klaren, gelben Lösung (2,0 mg Base/ml) in einer Braunglasflasche mit kindergesichertem Verschluss, einer Schaumstoffeinlage im Deckel, Steigrohr und selbstzentrierendem Stopfen geliefert. Der Lösung zum Einnehmen ist eine Dosierpipette in einer Kunststoffverpackung beigelegt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Almirall, S.A.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster
Rivastigmin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prometax beachten?
3. Wie ist Prometax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prometax aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prometax und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Prometax ist Rivastigmin.

Rivastigmin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die Cholinesterasehemmer genannt werden. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu einem niedrigen Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, welche die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglicht) führt. Rivastigmin wirkt durch Blockade der Enzyme, die Acetylcholin abbauen: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch Blockade dieser Enzyme bewirkt Prometax einen Anstieg von Acetylcholin im Gehirn und hilft, die Symptome der Alzheimer-Demenz zu verringern.

Prometax wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz verwendet, einer fortschreitenden Erkrankung des Gehirns, die schrittweise Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten und Verhalten beeinflusst.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prometax beachten?

Prometax darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rivastigmin (den Wirkstoff von Prometax) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal allergisch auf ein ähnliches Arzneimittel reagiert haben (Carbamat Derivate).
- wenn Sie Hautreaktionen haben, die sich über die Pflastergröße hinaus ausdehnen, wenn eine intensive lokale Reaktion auftritt (wie Blasenbildung, zunehmende Hautentzündung, Schwellung) und wenn sich der Zustand nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters verbessert.

Wenn dies auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt und wenden Sie kein Prometax transdermales Pflaster an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Prometax anwenden:

- wenn Sie eine Herzerkrankung wie einen unregelmäßigen oder langsamen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), eine QTc-Verlängerung, eine familiäre Vorgeschichte von QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes oder einen niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie ein aktives Magengeschwür haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Krampfanfälle haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie Asthma oder eine schwere Atemwegserkrankung haben oder schon einmal hatten.
- wenn Sie krankhaft zittern.
- wenn Sie ein sehr niedriges Körpergewicht haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Verdauungstrakt haben wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Sie können zu viel Flüssigkeit verlieren, wenn Erbrechen und Durchfall zu lange anhalten.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen, solange Sie dieses Arzneimittel verwenden.

Sollten Sie die Anwendung von Prometax mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie wieder damit anfangen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Prometax bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung von Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Prometax kann Wechselwirkungen mit Anticholinergika haben, darunter sind einige Arzneimittel, die zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen (z. B. Dicyclomin), zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (z. B. Amantadin) oder zur Vorbeugung von Reisekrankheit verwendet (z. B. Diphenhydramin, Scopolamin oder Meclizin) werden.

Prometax sollte nicht gleichzeitig mit Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Linderung oder Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen) gegeben werden. Die gleichzeitige Einnahme beider Arzneimittel kann Probleme wie steife Gliedmaßen und zitternde Hände verursachen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen, während Sie Prometax transdermale Pflaster anwenden, informieren Sie diesbezüglich Ihren Arzt, da die Pflaster die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien während der Narkose verstärken können.

Vorsicht bei Anwendung von Prometax zusammen mit Betablockern (Arzneimittel wie Atenolol zur Behandlung von Bluthochdruck, Angina und anderen Herzleiden). Die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel kann Probleme wie Verlangsamung des Herzschlags (Bradykardie) verursachen, die zur Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit führen kann.

Vorsicht, wenn Prometax zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die Ihren Herzrhythmus oder das elektrische Reizleitungssystem Ihres Herzens beeinflussen können (QT-Verlängerung).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt

oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, müssen die Vorteile der Behandlung mit Prometax sorgfältig gegen die eventuellen Auswirkungen auf das ungeborene Kind abgewogen werden. Prometax sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig.

Während der Behandlung mit Prometax transdermalen Pflastern dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt sagt Ihnen, ob Ihre Erkrankung es zulässt, dass Sie am Straßenverkehr teilnehmen und Maschinen bedienen. Prometax transdermale Pflaster können Ohnmachtsanfälle und schwere Verwirrtheit verursachen. Falls Sie sich schwach oder verwirrt fühlen, fahren Sie nicht Auto, bedienen Sie keine Maschinen und tun Sie auch sonst nichts, wofür man konzentrierte Aufmerksamkeit braucht.

3. Wie ist Prometax anzuwenden?

Wenden Sie Prometax transdermale Pflaster immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

WICHTIG:

- **Nehmen Sie das Pflaster vom Vortag ab, bevor Sie EIN neues Pflaster aufkleben.**
- **Nur ein Pflaster pro Tag anwenden.**
- **Schneiden Sie das Pflaster nicht in Stücke.**
- **Das Pflaster an der entsprechenden Stelle für mindestens 30 Sekunden mit der Handfläche anpressen.**

So beginnt die Behandlung

Ihr Arzt sagt Ihnen, welche Sorte Prometax transdermale Pflaster am besten für Sie geeignet ist.

- Normalerweise beginnt die Behandlung mit Prometax 4,6 mg/24 Stunden.
- Die empfohlene übliche Tagesdosis ist Prometax 9,5 mg/24 Stunden. Wird sie gut vertragen, kann der behandelnde Arzt eine Erhöhung der Dosis auf 13,3 mg/24 Stunden in Betracht ziehen.
- Tragen Sie immer nur ein Prometax Pflaster zur gleichen Zeit; und ersetzen Sie das Pflaster nach 24 Stunden durch ein neues.

Im Laufe der Behandlung kann Ihr Arzt die Dosis noch Ihren persönlichen Bedürfnissen entsprechend anpassen.

Sollten Sie die Anwendung der Pflaster mehr als drei Tage lang unterbrochen haben, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie das nächste Pflaster aufkleben. Die Behandlung mit transdermale Pflaster kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden, wenn die Behandlung nicht länger als drei Tage unterbrochen wurde. Ansonsten wird Ihr Arzt die Behandlung wieder mit Prometax 4,6 mg/24 Stunden beginnen.

Prometax kann zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol angewendet werden.

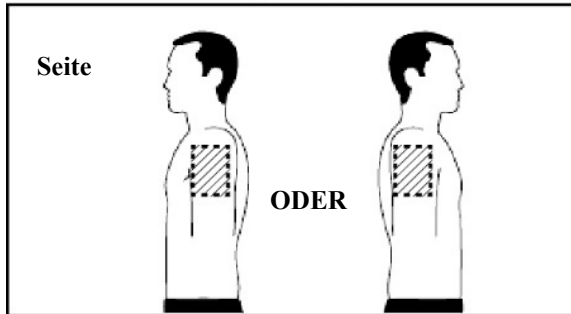
Die richtige Platzierung von Ihrem Prometax transdermalen Pflaster

- Bevor Sie ein Pflaster aufkleben, achten Sie darauf, dass Ihre Haut sauber, trocken und unbehaart ist; frei von Puder, Öl, Feuchtigkeitscreme oder Lotion ist, die das Pflaster daran hindern können, richtig zu kleben; keine Verletzung, keinen Ausschlag und/oder Reizungen aufweist.
- **Entfernen Sie sorgfältig das vorhandene Pflaster, bevor Sie ein neues verwenden.** Mehrere Pflaster an Ihrem Körper könnten eine überhöhte Menge dieses Arzneimittels freisetzen, was möglicherweise gefährlich sein könnte.
- Kleben Sie täglich **EIN** Pflaster auf **NUR EINEN** der in der folgenden Abbildung gezeigten möglichen Bereiche:
 - linker Oberarm **oder** rechter Oberarm

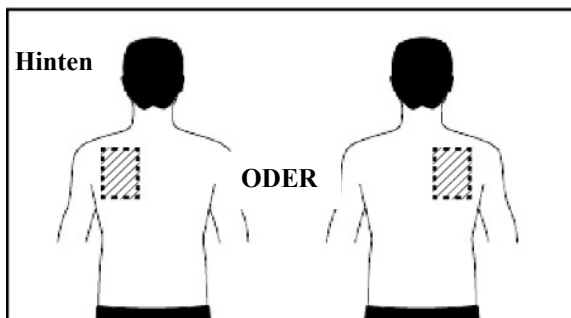
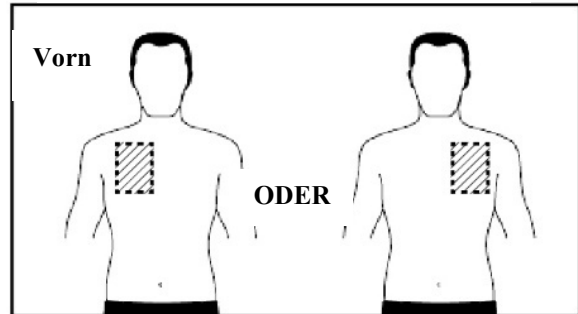
- linker oberer Brustkorb **oder** rechter oberer Brustkorb (jedoch **nicht direkt auf die Brust**)
- linker oberer Rückenbereich **oder** rechter oberer Rückenbereich
- linker unterer Rückenbereich **oder** rechter unterer Rückenbereich

Entfernen Sie alle 24 Stunden das vorhandene Pflaster, bevor Sie EIN neues Pflaster auf NUR EINEN der folgenden möglichen Bereiche kleben.

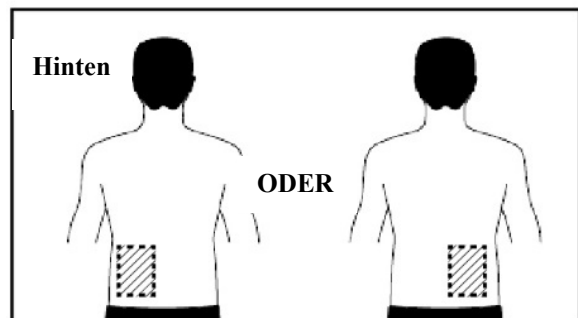
Linker oder rechter Oberarm



Linke oder rechte Seite des Brustkorbs



Linker oder rechter oberer Rückenbereich



Linker oder rechter unterer Rückenbereich

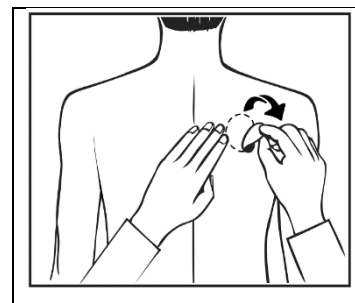
Kleben Sie beim Wechsel des Pflasters, nachdem Sie das Pflaster vom Vortag entfernt haben, das neue Pflaster immer in einen anderen Bereich als an den Tagen davor (zum Beispiel einen Tag auf der rechten Körperseite, am nächsten Tag links, einen Tag im oberen Rückenbereich, am nächsten Tag unten und so weiter). Die selbe Körperstelle soll nur einmal alle 14 Tage ein Pflaster tragen.

So kleben Sie Ihr Prometax transdermales Pflaster richtig auf

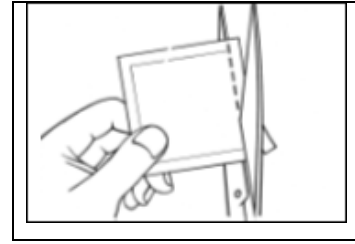
Prometax-Pflaster sind dünne, undurchsichtige, selbstklebende Kunststoffpflaster. Jedes Pflaster ist bis zum Gebrauch geschützt in einem kleinen versiegelten Beutel verpackt. Erst unmittelbar bevor Sie ein neues Pflaster aufkleben wollen, öffnen Sie den Beutel und nehmen das Pflaster heraus.

Entfernen Sie sorgfältig das vorhandene Pflaster, bevor Sie ein neues verwenden.

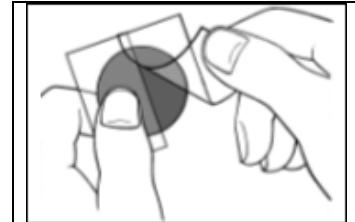
Patienten, die mit der Behandlung zum ersten Mal beginnen oder die Behandlung nach einer Behandlungsunterbrechung wieder aufnehmen, bitte bei der zweiten Abbildung beginnen.



- Jedes Pflaster ist einzeln in ein versiegeltes Schutzbeutelchen verpackt. Öffnen Sie den Beutel erst, wenn Sie gleich danach das Pflaster aufkleben wollen. Schneiden Sie den Beutel an der gestrichelten Linie mit einer Schere auf und entnehmen Sie das Pflaster dem Beutel.



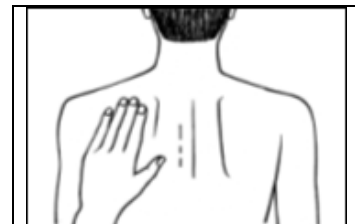
- Die selbstklebende Seite des Pflasters ist mit einer Schutzfolie überzogen. Ziehen Sie eine Hälfte der Schutzfolie ab und achten Sie darauf, die Klebeflächen nicht mit den Fingern zu berühren.



- Legen Sie das Pflaster mit der selbstklebenden Seite auf den oberen oder unteren Rückenbereich, den Oberarm oder den Brustkorb und ziehen Sie dann die zweite Hälfte der Schutzfolie ab.



- Drücken Sie dann das Pflaster mit der Handfläche mindestens 30 Sekunden fest, sodass alle Kanten ordentlich haften.



Als Gedächtnisstütze können Sie beispielsweise den Wochentag mit einem feinen Kugelschreiber auf das Pflaster schreiben.

Tragen Sie das Pflaster ohne Unterbrechung, bis es Zeit ist, es durch ein neues zu ersetzen. Es kann sinnvoll sein, für neue Pflaster immer wieder verschiedene Stellen auszuprobieren, um herauszufinden, welche für Sie am angenehmsten sind und wo die Kleidung am wenigsten auf dem Pflaster reibt.

So nehmen Sie Ihr Prometax transdermales Pflaster ab

Ziehen Sie das Pflaster behutsam an einer Ecke ab, bis es langsam von der Haut gelöst ist. Falls Klebstoffrückstände auf Ihrer Haut bleiben sollten, befeuchten Sie behutsam diesen Bereich mit warmen Wasser und milder Seife oder verwenden Sie Babyöl um diese zu entfernen. Alkohol oder andere Lösungsmittel (Nagellackentferner oder andere Lösungsmittel) sollten nicht angewendet werden.

Waschen Sie Ihre Hände nach dem Entfernen des Pflasters mit Seife und Wasser. Im Fall eines Kontakts mit den Augen oder wenn die Augen nach der Handhabung des Pflasters rot werden, spülen Sie unverzüglich mit viel Wasser und holen Sie medizinischen Rat ein, falls die Symptome nicht zurückgehen.

Kann man mit Ihrem Prometax transdermalen Pflaster auch baden, schwimmen oder in die Sonne gehen?

- Baden, Schwimmen oder Duschen schaden dem Pflaster normalerweise nicht. Achten Sie jedoch darauf, dass das Pflaster sich nicht lockert oder löst.
- Setzen Sie das Pflaster nicht über längere Zeit äußeren Wärmequellen aus (z. B. übermäßige Sonnenstrahlung, Sauna, Solarium).

Was tun, wenn ein Pflaster sich löst?

Wenn ein Pflaster sich löst, kleben Sie für den Rest des Tages ein frisches Pflaster auf und wechseln

Sie am nächsten Tag das Pflaster wie gewöhnlich zur gleichen Zeit.

Wann und wie lange wird Ihr Prometax transdermales Pflaster getragen?

- Damit das Arzneimittel optimal wirkt, müssen Sie jeden Tag ein frisches Pflaster aufkleben, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit.
- Tragen Sie immer nur ein Prometax Pflaster zur gleichen Zeit; und ersetzen Sie das Pflaster nach 24 Stunden durch ein neues.

Wenn Sie eine größere Menge von Prometax angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehrere Pflaster gleichzeitig aufgeklebt haben, nehmen Sie sie alle ab und informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie versehentlich mehrere Pflaster getragen haben. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe. Bei manchen Menschen, die versehentlich zu viel Prometax auf einmal eingenommen haben, sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck und Halluzinationen aufgetreten. Auch eine Verlangsamung des Herzschlags und Ohnmachtsanfälle können auftreten.

Wenn Sie die Anwendung von Prometax vergessen haben

Wenn Ihnen auffällt, dass Sie vergessen haben, ein Pflaster aufzukleben, holen Sie es sofort nach. Das nächste Pflaster kleben Sie dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit auf. Tragen Sie niemals zwei Pflaster auf einmal, um das vergessene Pflaster auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Prometax abbrechen

Wenn Sie aufhören, die Pflaster zu verwenden, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel können auch Prometax transdermale Pflaster Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können am ehesten dann auftreten, wenn Sie die Behandlung gerade begonnen oder die Dosis erhöht haben. In den meisten Fällen werden die Nebenwirkungen allmählich wieder verschwinden, wenn sich Ihr Körper an das Arzneimittel gewöhnt hat.

Nehmen Sie sofort Ihr Pflaster ab und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bei sich eins der folgenden Symptome bemerken, die schwere Ausmaße annehmen können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Appetitlosigkeit
- Schwindel
- Aufgeregtheit
- Harninkontinenz (Blasenschwäche)
- Harnwegsinfektionen
- Angst
- Depressionen
- Verwirrtheit
- Kopfschmerzen
- Ohnmachtsanfälle
- Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen; Durchfall
- Sodbrennen
- Bauchschmerzen
- Hautausschlag
- Allergische Reaktionen an der Stelle, auf der das Pflaster verwendet wurde, z. B. Blasen oder entzündete Haut

- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Gewichtsabnahme
- Fieber

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Störungen des Herzrhythmus (z. B. zu langsamer Herzschlag)
- Magengeschwür
- Dehydrierung (zu starker Flüssigkeitsverlust)
- Hyperaktivität (hohe Aktivität, Ruhelosigkeit)
- Aggression

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Stürze

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Steife Arme oder Beine und zitternde Hände

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Verschlechterung der Symptome einer Parkinson-Krankheit; z. B. Zittern, Steifheit, schlurfender Gang
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Bluthochdruck
- Krampfanfälle
- Lebererkrankungen (gelbe Haut, Gelbfärbung des weißen Bereiches in den Augen, anormales Dunklerwerden des Urins oder ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitsverlust)
- Veränderung von Leberfunktionswerten
- Ruhelosigkeit
- Alpträume
- Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu einer unwillkürlichen Muskelkontraktion mit abnormaler Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- Zittern
- Schläfrigkeit
- Hautausschlag, Juckreiz
- Hautrötung
- Blasen

Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, nehmen Sie Ihr sofort Pflaster ab und informieren Sie Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen, die bei Prometax Hartkapseln beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei den transdermalen Pflastern auftreten können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Vermehrter Speichelfluss
- Ruhelosigkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Zittern
- Vermehrtes Schwitzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzrhythmus (z. B. zu schneller Herzschlag)
- Schlafstörungen

- Hinfallen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle
- Darmgeschwür
- Brustschmerzen (können durch Herzmuskelkrämpfe verursacht werden)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse; typische Anzeichen sind starke Schmerzen im Oberbauch, oft in Verbindung mit Übelkeit oder Erbrechen
- Blutungen im Darm; zu erkennen als Blut im Stuhl oder im Erbrochenen
- Halluzinationen (Dinge sehen, die es nicht wirklich gibt)
- In einigen Fällen kam es bei heftigem Erbrechen zum Einreißen der Speiseröhre

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prometax aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25°C lagern.
- Die transdermalen Pflaster bis zur Anwendung im Beutel aufbewahren.
- Verwenden Sie niemals ein Pflaster, das beschädigt aussieht oder Zeichen einer unsachgemäßen Behandlung zeigt.
- Nachdem Sie ein Pflaster abgenommen haben, falten Sie es in der Mitte zusammen, sodass die klebende Seite innen liegt, und drücken Sie die Klebeflächen zusammen. Stecken Sie das gebrauchte Pflaster wieder in seinen Beutel und entsorgen Sie es so, dass es nicht in die Hände von Kindern gelangen kann. Berühren Sie nicht Ihre Augen und waschen Sie sich mit Wasser und Seife die Hände, nachdem Sie das Pflaster abgenommen haben. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prometax enthält

- Der Wirkstoff ist Rivastigmin.
 - Prometax 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein Pflaster setzt in 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei, hat eine Größe von 5 cm² und enthält 9 mg Rivastigmin.
 - Prometax 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein Pflaster setzt in 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei, hat eine Größe von 10 cm² und enthält 18 mg Rivastigmin.
 - Prometax 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein Pflaster setzt in 24 Stunden 13,3 mg Rivastigmin frei, hat eine Größe von 15 cm² und enthält 27 mg Rivastigmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film, all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat], Silikonöl, Dimeticon,

fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm.

Wie Prometax aussieht und Inhalt der Packung

Jedes transdermale Pflaster ist ein dünnes Pflaster und besteht aus drei Schichten. Die äußere Schicht ist beigefarben und trägt eine der folgenden Aufschriften:

- „Prometax“, „4.6 mg/24 Stunden“ und „AMCX“
- „Prometax“, „9.5 mg/24 Stunden“ und „BHDI“
- „Prometax“, „13.3 mg/24 Stunden“ und „CNFU“

Die transdermalen Pflaster sind einzeln in versiegelten Beuteln verpackt. Die Pflaster sind in Packungen mit 7 oder 30 Beuteln und in Mehrfachpackungen mit 60 oder 90 Beuteln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

LTS Lohmann Therapie- Systeme AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.